

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE FARMACOTECNIA Y  
ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICA**

**Consumo de trastuzumab en la Unidad de Mezclas  
Oncológicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati  
Martins, periodo enero-diciembre 2009**

**TESIS**

**Para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico**

**AUTOR**

**Jim William Gallegos Castro**

**ASESOR**

**José Róger Juárez Izaguirre**

**Lima – Perú**

**2011**

*A Dios, nuestro creador, por ser  
mi guía espiritual durante todo  
este tiempo y por darme la  
fuerza necesaria para seguir  
durante las vicisitudes en mi  
vida.*

*A mis padres, Manuel y Rosa, y mi  
hermana Nataly, que con su cariño,  
palabras de ánimos, consejos y apoyo  
incondicional en todo momento  
lograron que esté aquí culminando una  
parte importante de mi vida.*

*A todos los Químicos Farmacéuticos  
del Hospital Nacional Edgardo  
Rebagliati Martins, en especial a las  
Doctoras de la Unidad de Mezclas  
Oncológicas del Hospital Edgardo  
Rebagliati Martins, Dra. Q.F.  
Mildred Dorregaray Pérez y Dra.  
Q.F. Ada Ascarza Aquino quienes  
me acogieron como uno más de sus  
amigos y con sus valiosas  
experiencias y aportes mejoraron el  
presente trabajo.*

*Un agradecimiento especial a cada uno de los miembros del jurado calificador, por sus oportunas y valiosas recomendaciones, las cuales estimularon a mejorar el presente trabajo:*

*Q.F. Alfredo Alonso Castillo Calle  
Mg. María Elena Salazar Salvatierra  
Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez  
Mg. Norma Julia Ramos Cevallos*

## ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	
SUMARY	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	
2.1. Introducción a los anticuerpos monoclonales	2
2.1.1. La respuesta inmune	
2.1.2. Los anticuerpos	
2.1.3. Mecanismo de acción de los anticuerpos	
2.1.4. Anticuerpos monoclonales	
2.2. Trastuzumab	4
2.2.1. Mecanismo de acción	
2.2.2. Farmacocinética	
2.2.3. Estudios clínicos	
2.2.4. Reacciones adversas y contraindicaciones	
2.2.5. Toxicidad	
2.2.6. Dosis, preparación y administración	
III. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Descripción actual de la Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	13
3.2. Planteamiento del problema	18
3.3. Metodología del trabajo	19
IV. RESULTADOS	
4.1. Identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab	21
4.2. Cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use trastuzumab	24
4.3. Análisis del diagnostico, dosis y costo por esquema terapéutico de trastuzumab	26
4.4. Investigación de la cantidad de devoluciones de trastuzumab y el costo que representa durante el periodo de estudio	30
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	39
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
IX. ANEXOS	46

## RESUMEN

La Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO), parte del Departamento de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, genera indicadores de gestión; los cuales nos permiten cuantificar ciertas actividades que generan ahorro para el hospital a través de las actividades de preparación y reconstitución de medicamentos oncológicos; uno de ellos, trastuzumab, anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de Cáncer de Mama metastásico que sobreexpresa el gen HER2. Se estudio su consumo durante el periodo 2009, mediante un análisis descriptivo-retrospectivo de las hojas de trabajo de la UMO, la utilización del Sistema de Gestión Hospitalaria (SGH) y análisis de recetas prescritas y dispensadas. Los objetivos de este estudio son identificar los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab, identificar y cuantificar el número de pacientes por esquema terapéutico, analizar el diagnostico, dosis y costo por esquema terapéutico, investigar el número de veces y frecuencia con que cada paciente recibe la terapia e identificar y cuantificar las devoluciones generadas por el consumo de trastuzumab en la UMO. Los resultados obtenidos muestran que hay diez esquemas terapéuticos que incluyen trastuzumab los cuales solo se aplican en el servicio de consulta externa de Oncología médica, el mayor grupo de pacientes ha recibido trastuzumab entre uno y seis meses, el mayor número de pacientes recibe trastuzumab como monoterapia y la mayor cantidad de pacientes oscila entre los 41 y 50 años, dentro de los esquemas de quimioterapia la mayor dosis promedio se recibe en el esquema de trastuzumab mas Gemcitabina (640 mg de trastuzumab), el costo que representan los esquemas de quimioterapia es de S/. 72 798,21; el esquema de quimioterapia que representa más gasto en nuevos soles para el HNERM es trastuzumab mas ixabepilona con un costo promedio en seis ciclos de S/. 68 684,52. De la comparación entre los anticuerpos monoclonales (rituximab, bevacizumab, cetuximab y trastuzumab) utilizados en la UMO para el servicio de Oncología médica, bevacizumanb es el más dispensado con 663 viales pero, trastuzumab es el más costoso con un gasto total de S/.3 798 719,89. La UMO atendió en total 542 prescripciones y realizó 521 preparaciones de trastuzumab, las cuales generaron un gasto de S/. 3 798 426 y las devoluciones ascendieron a S/. 704 442, lo cual genero un ahorro del 18,55%.

**Palabras claves:** Trastuzumab, Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO), Oncología médica, esquema de quimioterapia, anticuerpo monoclonal.

## SUMARY

Mixtures Oncologic Unit (UMO), part of Pharmacy's Department of Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, generate management indicators, which allow us to quantify some activities that generate savings for the hospital through generating activities of preparation and reconstitution Oncologic Drugs; one of them, trastuzumab, a monoclonal antibody used to treat metastatic breast cancer overexpressing the HER2 gene, studied its consumption during the period 2009 through retrospective descriptive analysis of the worksheets in the UMO and use of Hospital Management System (SGH) to analysis of written and dispensed prescriptions. The objectives of this study are identify treatment regimens in which trastuzumab is used to identify and quantify the number of patients per treatment regimen, discuss the diagnosis, cost per dose and therapeutic regimen, investigate the number of times each patient and often receiving therapy and to identify and quantify the returns generated by the use of trastuzumab in the UMO. The results show that there are ten regimens that include trastuzumab which only apply in Medical Oncologic Service outpatients, the largest group of patients received trastuzumab between one and six months, more patients receiving trastuzumab monotherapy and the largest number of patients ranges between 41 and 50 years, within the schemes of chemotherapy greater average dose received in the scheme of trastuzumab plus gemcitabine (640 mg of trastuzumab), cost accounting schemes chemotherapy is S /. 72 798.21, the chemotherapy scheme which accounts for more spending on new soles for more ixabepilone HNERM is trastuzumab with an average cost of six cycles of S/. 68 684,52. Comparing monoclonal antibodies (rituximab, bevacizumab, cetuximab and trastuzumab) used in UMO for Medical Oncology Service, bevacizumanb is the most dispensed with 663, but trastuzumab is the most expensive with a total of S/.3 798 719,89. UMO attended in total 542 prescriptions and 521 preparations with trastuzumab, which generated a cost of S /. 3 798 426 and returns amounted to S /. 704 442, which generated a savings of 18.55%.

**Keywords:** Trastuzumab, Mixtures Oncologic Unit (UMO), medical oncology, chemotherapy regimen, monoclonal antibody.

## I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años un número de vías moleculares responsables de la tumorigénesis han sido identificados (Hanahan & Weinberg 2000). Con este conocimiento, se ha posibilitado el desarrollo de tratamientos anticancerígenos y nuevos blancos de acción, con menos toxicidad asociada, comparativamente con las terapias citotóxicas convencionales. Uno de estos tratamientos corresponde al uso de trastuzumab (Herceptin®, Genentech), un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el gen HER2 (Un factor de crecimiento que se sobreexpresa entre el 20 y 30 % en el cáncer de mama (Slamon *et al.* 1989)). En el Perú aun no hay estudios de consumo referentes a trastuzumab; sólo se adquiere en EsSalud por aprobación del Comité Farmacológico para el Servicio de Oncología médica, desde el año 2008. Debido a que es un fármaco nuevo para nuestro medio, aun se conoce muy poco sobre este, ya sea en el ámbito de su mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas y contraindicaciones, sobre todo en lo que concierne a cuantos pacientes pueden acceder a este medicamento durante el tratamiento de su enfermedad. Así mismo es importante evidenciar el costo que demanda un paciente para cubrir su tratamiento con trastuzumab, la cantidad que ahorra el hospital cuando se decidió su reconstitución y preparación del medicamento por parte del Departamento de Farmacia. De otro lado se busca informar sobre la evolución de esta etapa, mediante algunos indicadores de gestión para poder apreciar el nuevo rol que cumple el Químico Farmacéutico; mejorar la calidad de vida del paciente, al ser participe fundamental dentro del tratamiento y evolución de los pacientes; que acceden a trastuzumab. De su reconstitución, preparación y estabilidad se encarga la Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

### **Objetivo general**

Analizar el consumo de trastuzumab en el HNERM durante el periodo enero-diciembre 2009.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab.
- Identificar y cuantificar el número de pacientes por esquema terapéutico.
- Analizar el diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico.
- Investigar el número de veces que cada paciente y frecuencia con que reciben la terapia.
- Identificar y cuantificar las devoluciones que genera trastuzumab en la UMO.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. INTRODUCCIÓN A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

#### **2.1.1. LA RESPUESTA INMUNE**

Los seres vivos disponen de un mecanismo de defensa frente a microorganismos o sustancias extrañas al organismo (como los patógenos) denominado Sistema Inmune. Cuando una de estas agresiones externas entra en contacto con el organismo, se pone en marcha la Respuesta Inmune.

El objetivo de la respuesta inmune, que se produce en nuestro organismo, es neutralizar y eliminar las sustancias extrañas a él. En ésta se encuentran implicados numerosos tipos de células que se distribuyen por todo el organismo, teniendo cada una de ellas su propia acción defensiva. Una de las primeras líneas de defensa del organismo son los linfocitos B, células capaces de reconocer sustancias extrañas.

Los linfocitos B al entrar en contacto con una sustancia extraña o patógeno, producen un tipo de moléculas, los anticuerpos, que identifican y se unen de forma específica a los agentes extraños (antígenos). Como consecuencia de esta unión se activan otra serie de mecanismos del sistema inmune que finalmente provocan la eliminación del antígeno. Los antígenos son en su mayoría proteínas de virus, bacterias y hongos aunque también pueden ser toxinas o sustancias químicas.

#### **2.1.2. LOS ANTICUERPOS**

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), son un tipo de proteínas denominadas glicoproteínas. Funcionan como la parte específica del denominado complejo receptor de células B (BCR, por sus siglas en inglés) reconociendo al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y como moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de células B.



Estructuralmente están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas H (del término inglés “Heavy” pesado) y dos cadenas ligeras L (del término inglés “Light” ligero) unidas entre sí mediante enlaces covalentes<sup>1</sup>.

### **2.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS**

La principal función biológica de los anticuerpos es unirse a cualquier sustancia extraña o antígeno, que haya entrado al organismo, con el fin de facilitar su eliminación.

Las regiones de un antígeno que son reconocidas específicamente por los anticuerpos se denominan determinantes antigénicos o epítopos<sup>2</sup>, que pueden ser diferentes y provocar una amplia gama de anticuerpos por diferentes linfocitos B.

Las regiones concretas donde se produce el reconocimiento por un anticuerpo hacia un epítipo concreto, se llaman regiones CDR (*Complementary Determining Regions*, por sus siglas en inglés)<sup>3</sup>.

Los anticuerpos realizan una doble función dentro de la respuesta inmune del organismo cuando lo invade un agente externo; se unen específicamente a una amplia variedad de antígenos o se unen a un número limitado de moléculas y células efectoras del Sistema Inmune.

Tienen como función el reconocimiento específico de los antígenos, provocando la respuesta inmune<sup>2</sup>.

### **2.1.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, en el año 1975, el uso de los anticuerpos en diagnóstico o terapia se centraba únicamente en la utilización de sueros inmunes convencionales, obtenidos a partir de distintas especies animales y que contenían, entre otros muchos compuestos, una mezcla de anticuerpos producidos por distintos clones de linfocitos B, por lo que se denominan anticuerpos policlonales. En cambio, los anticuerpos específicos para un solo epítipo y producidos por único linfocito B y sus clones, se denominan anticuerpos monoclonales.

***“Un anticuerpo monoclonal es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B”.***

Por todas las propiedades que poseen los anticuerpos, han sido empleados en terapia desde que la FDA en 1986 aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del rechazo del trasplante de riñón<sup>4</sup>. Hoy, son empleados para el tratamiento de diversas enfermedades formando los denominados **anticuerpos monoclonales terapéuticos**.

## **2.2. TRASTUZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), una tirosina quinasa transmembranosa de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular.

La sobreexpresión del receptor HER-2 puede inducir resistencia de las células tumorales a la acción inhibitoria de la proliferación tumoral de los macrófagos, lo que ocurre aproximadamente en un 30% de los cánceres de mama invasivos, así como en otras enfermedades malignas, tales como los adenocarcinomas ováricos, pulmonares, gástricos y salivares. Trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de anticuerpos<sup>5-9</sup>.

### **2.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN**

Trastuzumab consiste en dos sitios antígeno-específico que se unen en la porción yuxtamembranosa del dominio extracelular del receptor HER2 y este previene la activación de la tirosina quinasa intracelular. El resto de los anticuerpos (en este caso la Inmunoglobulina G) se conservan con una porción de factor cristizable (Fc). Existen varios mecanismos posibles por los que trastuzumab podría reducir la señalización, estos incluyen la prevención de la dimerización del receptor HER2, aumento de la destrucción endocitótica del receptor, la inhibición de la pérdida del dominio extracelular y la activación inmune. Los modelos preclínicos sugieren que trastuzumab recluta células inmunes efectoras que son responsables de citotoxicidad

anticuerpo-dependiente. El hallazgo de que los animales con deficiencia de células inmunes, que activan los receptores Fc (en las células efectoras), no tienen una respuesta a trastuzumab, provee soporte a esta hipótesis. La administración preoperatoria de trastuzumab se ha reportado para aumentar la infiltración tumoral por células linfoides y la modulación *in vitro* de la citotoxicidad anticuerpo-dependiente<sup>10-14</sup>.

Como se muestra en la parte A de la figura 1, los cuatro miembros de la familia HER son: HER1, HER2, HER3 y HER4. Hay receptores ligando-específicos para HER1, HER3 y HER4. Una tirosina quinasa de dominio intracelular existe para HER1, HER2, y HER4.

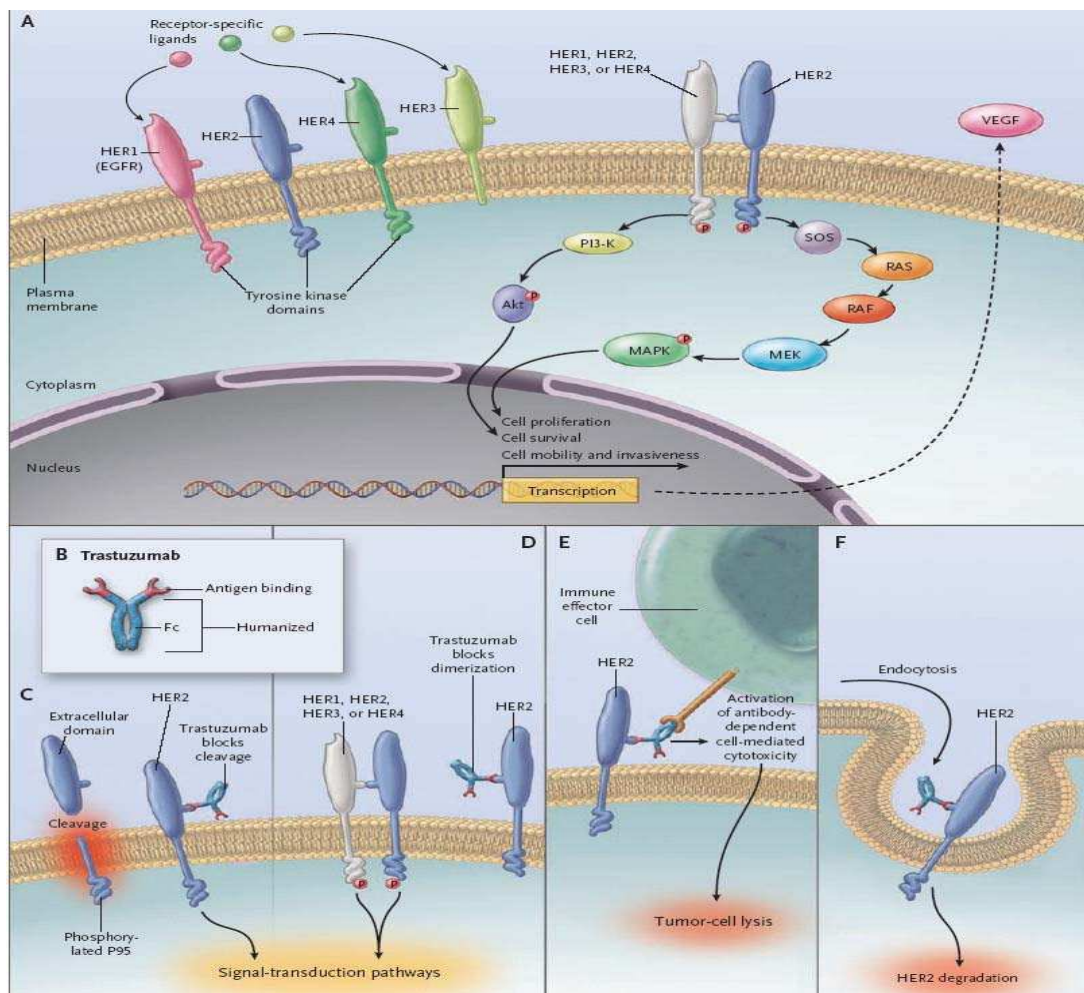


Figura 1. Parte A. Transducción de Señales por la familia HER  
 Parte B, C, D, E y F posibles mecanismo de acción para trastuzumab  
 Fuente: The New England Journal of Medicine 2007; 357:39-51

La unión de trastuzumab a un dominio yuxtamembranoso de HER2 reduce la pérdida del dominio extracelular, reduciendo así p95 (Panel C). Trastuzumab puede reducir la señalización de HER2 físicamente, ya sea, inhibiendo la homodimerización, como se muestra, o heterodimerización (Panel D); podrá reunir las células inmunes efectoras Fc-competentes y los demás componentes de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, lo que conduce a la muerte de células tumorales (Panel E). Se han postulado mecanismos adicionales tales como “down-regulación” de los receptores a través de la endocitosis (Panel F).

## **2.2.2. Farmacocinética**

Aún no es bien definida; el volumen de distribución se aproxima al volumen sérico (44 mL/kg)<sup>15</sup>. La vía de eliminación no ha sido claramente definida.

Resultados en tres ensayos de fase II indican que la farmacocinética de trastuzumab es dosis dependiente<sup>16-18</sup>. La vida media varía desde 1,7 a 12 días con infusiones cortas de 10 y 500 mg respectivamente. Un estudio sugiere que la vida media aumenta a dosis altas<sup>19</sup>. Vidas medias de 2,7; 3,1; 8,8 y 10,4 días fueron reportadas después de dosis simples de 1, 2, 4 y 8 mg/kg respectivamente, lo que sugiere que como los receptores de trastuzumab se saturan, su aclaramiento total corporal se convierte en lineal.

En estudios con una dosis inicial de 4 mg/kg y que fueron seguidos por una dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg; se obtuvo una media  $\pm$  D.E. vida media sérica de  $5,83 \pm 4,30$  días y un aclaramiento de  $5,15 \pm 2,45$  mL/kg/día fueron observados en 150 pacientes<sup>20</sup>. Entre los pacientes que recibieron régimen de trastuzumab en combinación con quimioterapia, la media  $\pm$  D.E. de pico sérico de la concentración de trastuzumab en la semana 8 fue  $101,0 \pm 30,6$   $\mu$ g/mL (n=115) y la media  $\pm$  D.E. de concentración más baja fue  $53,4 \pm 22,9$   $\mu$ g/mL (n=126). Entre los pacientes que recibieron trastuzumab solo, media  $\pm$  D.E. concentración pico y más baja a la semana 8 fue  $95,6 \pm 35,9$   $\mu$ g/mL (n=133) y  $48,8 \pm 24,9$   $\mu$ g/mL (n=137), respectivamente<sup>21</sup>.

La eliminación de trastuzumab parece depender de los niveles altos séricos de ECDs (Dominio extracelular del HER2, por sus siglas en inglés) vertidos desde las células tumorales de mama. La evaluación de muestras séricas obtenidas de pacientes con HER2-positivo revelaron que en el 64% de los pacientes, se han detectado niveles vertidos de antígeno, algunos estudios sugieren que la farmacocinética de trastuzumab no es alterada por la edad o la concentración sérica de creatinina (por encima de 2,0 mg/dL)<sup>15</sup>.

### **2.2.3. Estudios clínicos**

El primer estudio de fase I para trastuzumab empezó en 1992<sup>22</sup>, en 16 pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivos, tratados con dosis fijas de 10 a 500 mg en una sola administración. Subsecuentemente, dos estudios de fase I evaluaron un programa semanal de trastuzumab solo o en combinación con cisplatino<sup>23</sup>.

Baselga *et. al.* informaron sobre 46 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido un amplio tratamiento de quimioterapia previamente con una dosis de 250 mg de carga de trastuzumab seguida de dosis semanales de 100 mg hasta la progresión de la enfermedad. Cinco de 43 pacientes evaluables tuvieron respuestas clínicas (12%) y 16 pacientes adicionales también tuvieron respuestas menores de enfermedad estable, con un tiempo medio de progresión de 5,1 meses (Baselga et al. 1996)<sup>24,25</sup>. Otro estudio evaluó la misma dosis de trastuzumab en combinación con cisplatino en un grupo similar de pacientes altamente pretratados. De 37 pacientes evaluables para la respuesta, 9 pacientes tuvieron una respuesta parcial (24%). No se observó toxicidad excesiva por encima de lo esperado para cisplatino solo (Pegram et. al.)<sup>26-28</sup>.

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas publicadas en Pubmed, Cochrane y Tripdatabase encontrándose un estudio de costo-efectividad de trastuzumab en cáncer de mama temprano, el cual compara el tratamiento con antraciclinas (N) sin trastuzumab (T), antraciclinas (N) con

trastuzumab adyuvante (AT) y no antraciclinas (NA) con trastuzumab (T); concluyéndose que hay un incremento en costo ICEI (costo efectividad por año de vida ganado) de antraciclinas con trastuzumab (doxorrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel + trastuzumab) y menos costoso que el tratamiento de no antraciclinas con Trastuzumab (docetaxel + carboplatino + trastuzumab). Los autores sugieren realizar estudios acerca de la toxicidad cardíaca producida, como reacción adversa, por la combinación de antraciclinas y trastuzumab ya que no hay estudios previos<sup>29</sup>.

Garrison *et al*.<sup>30</sup> realizaron un estudio costo-efectividad para cáncer de mama temprano, se evaluaron dos regímenes de tratamiento; concluyendo que la adición de trastuzumab como terapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la sobrevida de los pacientes y es bien aceptada en los tratamientos oncológicos.

Norton *et al*.<sup>32</sup> actualizaron recientemente los resultados de Slamon *et al*.<sup>18</sup> confirmando la ventaja de supervivencia de un año con trastuzumab. Además, el análisis de un largo período de seguimiento, una media de 25 meses, indicó que mejoró el tiempo de supervivencia media de 20,3 meses con quimioterapia sola a 25,4 meses con trastuzumab y quimioterapia ( $p = 0,045$ ), aunque el 65% de los pacientes asignados inicialmente a la quimioterapia sola fueron elegidos para recibir trastuzumab cuando ocurrió progresión de la enfermedad.

Los estudios de fase II que indica las altas tasas de respuesta para el tratamiento semanal con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC, por sus siglas en inglés)<sup>31,33</sup> llevaron a los investigadores a evaluar el tratamiento semanal con paclitaxel más trastuzumab en pacientes previamente tratados con MBC HER2-positivo o HER2-negativo. Fornier y *col*.<sup>34</sup> administraron trastuzumab (4 mg/kg inicialmente, seguido de 2 mg/kg/semana) y paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup>/semana) a 63 pacientes. De los 29 pacientes HER2-positivo, 18 (62%) respondieron, y de los 34 pacientes HER2-negativos, 15 (44%) respondió impresionantemente en las tasas de respuesta para esta población de pacientes. La

toxicidad principal limitante de la dosis fue la neuropatía periférica. Sólo un paciente, que recibió una dosis acumulada de antraciclina de 615 mg/m<sup>2</sup> cuatro semanas antes de la terapia con paclitaxel y trastuzumab, desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva.

Winer *et al.*<sup>12</sup> evaluaron una combinación trastuzumab-vinorelbina como de primera línea y segunda línea de tratamiento en 40 pacientes con MBC. Veintiocho (71%) de los pacientes cumplían los criterios de 3 cruces (3 +) de sobreexpresión para HER2, y 25 (62%) habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. De estos últimos pacientes, 15 (62%) habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y sólo 5 (12%) de los 40 pacientes no habían recibido quimioterapia previa, y 18 (44%) tenían por lo menos tres sitios de la enfermedad metastásica. El tratamiento consistió en una dosis inicial de trastuzumab 4 mg/kg, seguido cada semana por 2 mg/kg dosis de mantenimiento y administración semanal de vinorelbina tartrato de 25 mg/m<sup>2</sup>. Se observaron respuestas parciales en 24 de 34 pacientes evaluables (71%), una tasa de respuesta fue 75% en pacientes con sobreexpresión 3 + de HER2, en comparación con el 57% en pacientes con sobreexpresión 2 + de HER2. Dos pacientes presentaron enfermedad estable y ocho presentaron progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 31 semanas. Neutropenia de grado 3 y 4 se produjo en el 30% de los pacientes y requirió una reducción de la dosis de vinorelbina en el 10% de ellos.

Osoba y *col.*<sup>19</sup>, en un ensayo Fase III de pacientes que sobreexpresan HER2 para MBC, evaluaron los efectos de trastuzumab mediante la comparación de trastuzumab y quimioterapia (antraciclinas o paclitaxel) con quimioterapia sola. Los mismos cuestionarios utilizados por Lieberman *et al.* fueron tomados a los pacientes al inicio del estudio, en las semanas 8, 20 y 32, y posteriormente cada 12 semanas. Además, tres elementos del cuestionario de cáncer de mama McMaster, dos artículos de la Encuesta Nacional de Salud, y seis elementos de nuevo desarrollo se evaluaron.

No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de calidad de vida entre el trastuzumab y quimioterapia y los grupos de la quimioterapia sola o entre los subgrupos (AC, AC con trastuzumab, paclitaxel, paclitaxel más trastuzumab)<sup>35</sup>. Aunque los valores tendieron a favorecer a los grupos de trastuzumab, estas mejoras podrían explicarse por la mayor tasa de deserción de los pacientes en los grupos de la quimioterapia sola. Estos resultados son comparables a los de otros estudios de calidad de vida, en los que las puntuaciones de calidad de vida tienden a ser mayor en los respondedores<sup>37</sup>. Este estudio también mostró que los pacientes de quimioterapia sola, con una puntuación más alta de referencia mundial de calidad de vida (60) tenían mayores tasas de respuesta que los pacientes con puntuaciones más bajas de referencia mundial de calidad de vida (<60) (46,4% frente a 25,5%), resultados similares se observaron en los pacientes en el grupo de quimioterapia más trastuzumab (68% frente a 42,3%)<sup>36</sup>.

#### **2.2.4. Reacciones adversas y contraindicaciones**

En general, la terapia con trastuzumab es bien tolerada. Los eventos adversos más comunes son los relacionados con la infusión, principalmente fiebre y escalofríos, que ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la perfusión inicial<sup>38,39</sup>. Otras reacciones relacionadas con la perfusión incluyen náuseas, vómitos, dolor en el sitio del tumor, escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, enrojecimiento y astenia. Estas reacciones son generalmente leves a moderados y rara vez requieren la suspensión del tratamiento. El acetaminofen, difenhidramina y meperidina puede ser utilizado, con o sin reducir la velocidad de perfusión de trastuzumab, para tratar estas reacciones<sup>20</sup>. Si los síntomas ocurren durante la infusión, las dosis posteriores deben infundir durante 90 minutos. Infusión durante 30 minutos si es apropiado que los síntomas desaparezcan.

La mayoría de la atención se ha centrado en los posibles efectos cardíacos de trastuzumab, en particular cuando se administra en combinación con quimioterapia. Toda la evidencia clínica disponible sugiere que los efectos cardíacos



se parecen mucho a insuficiencia cardíaca congestiva relacionados con los efectos de las antraciclinas<sup>40</sup>. El mecanismo de la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab es desconocido, pero se supone que no es por el bajo nivel de expresión del gen HER2 en los miocitos cardíacos<sup>41</sup>.

## **2.2.5. Toxicidad**

### **a. Cardiotoxicidad**

Debido a la frecuencia de la disfunción cardíaca, informes indican que ha sido mayor con trastuzumab más antraciclinas (28%) que con antraciclinas solamente (5,3% a dosis de doxorubicina acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup>), un comité de revisión cardíaca estudió 1024 pacientes que recibieron trastuzumab en ensayos clínicos patrocinados por Genentech, caracterizaron la disfunción cardíaca inducida por trastuzumab<sup>20,42,43</sup>. Un análisis multivariado indicó a mayores de 60 años y el tratamiento concomitante con antraciclinas como factores de riesgo independientes para la cardiotoxicidad. Ni el tratamiento con antraciclinas, ni antes de la dosis acumulada de antraciclinas que parecía ser un factor de riesgo independiente<sup>42,43</sup>.

Es evidente que los pacientes que recibieron trastuzumab ameritan cuidadosa evaluación de los síntomas cardíacos. La evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de la terapia es sugerido por el fabricante y la reevaluación frecuente es el indicado, sobre todo en pacientes de edad avanzada, los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, y los pacientes tratados con quimioterapia concomitante, especialmente antraciclinas<sup>20,38,42,43</sup>.

### **b. Toxicidad pulmonar**

El uso de trastuzumab puede dar lugar a toxicidad pulmonar grave y fatal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrame pleural, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar y la hipoxia, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la fibrosis pulmonar<sup>44,45</sup>.

### **c. Toxicidad embrio-fetal (Categoría D)**

Trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Informes post-comercialización de casos sugieren que el uso de Herceptin durante el embarazo aumenta el riesgo de oligohidramnios durante el segundo y tercer trimestre. Si Herceptin se utiliza durante el embarazo o si una mujer queda embarazada mientras toma Herceptin, debe ser informada del riesgo potencial para el feto<sup>44,45</sup>.

#### **2.2.6. Dosis, preparación y administración**

El fabricante recomienda una dosis inicial de trastuzumab de 4 mg / kg i.v. más de 90 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento semanal de 2 mg / kg i.v. administrada más de 30 minutos si la dosis inicial es bien tolerada<sup>38</sup>. Trastuzumab no se debe administrar como una i.v. empuje o la infusión en bolo.

Trastuzumab está disponible como un polvo liofilizado sin conservantes para inyección i.v. La droga se formula en histidina, trehalosa, y polisorbato 20. Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab y se reconstituye con 20 ml del vial previsto de 30 ml de agua bacteriostática para inyección que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante, o con agua estéril para inyección, lo que produce una concentración final de trastuzumab 21 mg / ml a un pH de aproximadamente 6.0<sup>38,45</sup>.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1. DESCRIPCIÓN ACTUAL DE LA UNIDAD DE MEZCLAS ONCOLÓGICAS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

##### **3.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

La Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), forma parte de la Unidad Centralizada de Mezclas Intravenosas, área especializada del Departamento de Farmacia (Figura 2) y principal en todo el sistema de EsSalud en manejar la dosis exacta y lista del medicamento para su administración. Esta inició sus actividades en el año 2000 y se inició en el Departamento de Onco-Hematología (8-B).

En la actualidad, la UMO abastece al 100% todas las preparaciones oncológicas en el HNERM; asimismo este sistema ha demostrado ser una efectiva forma de contención de costos y muy eficiente porque se aprovechan al máximo los viales multidosis.

La UMO ahorra a la institución 750 mil nuevos soles al año y esta cifra crece a medida que se incrementa el uso de nuevos medicamentos, como son los anticuerpos monoclonales y que su indicación va en aumento proyectándose un ahorro para el año 2011 de S/. 1,2 millones (Fuente: Sistema de gestión hospitalaria-HNERM).

La UMO, además protege al personal otorgándole las medidas de bioseguridad adecuadas para manipular los medicamentos citotóxicos ya que posee un área estéril en la cual solo se ingresa con el equipamiento adecuado, una cabina de flujo laminar clase II de seguridad biológica la cual se ajusta a todos los estándares internacionales que aseguran la asepsia y seguridad de la preparación y reconstitución de los medicamentos oncológicos.

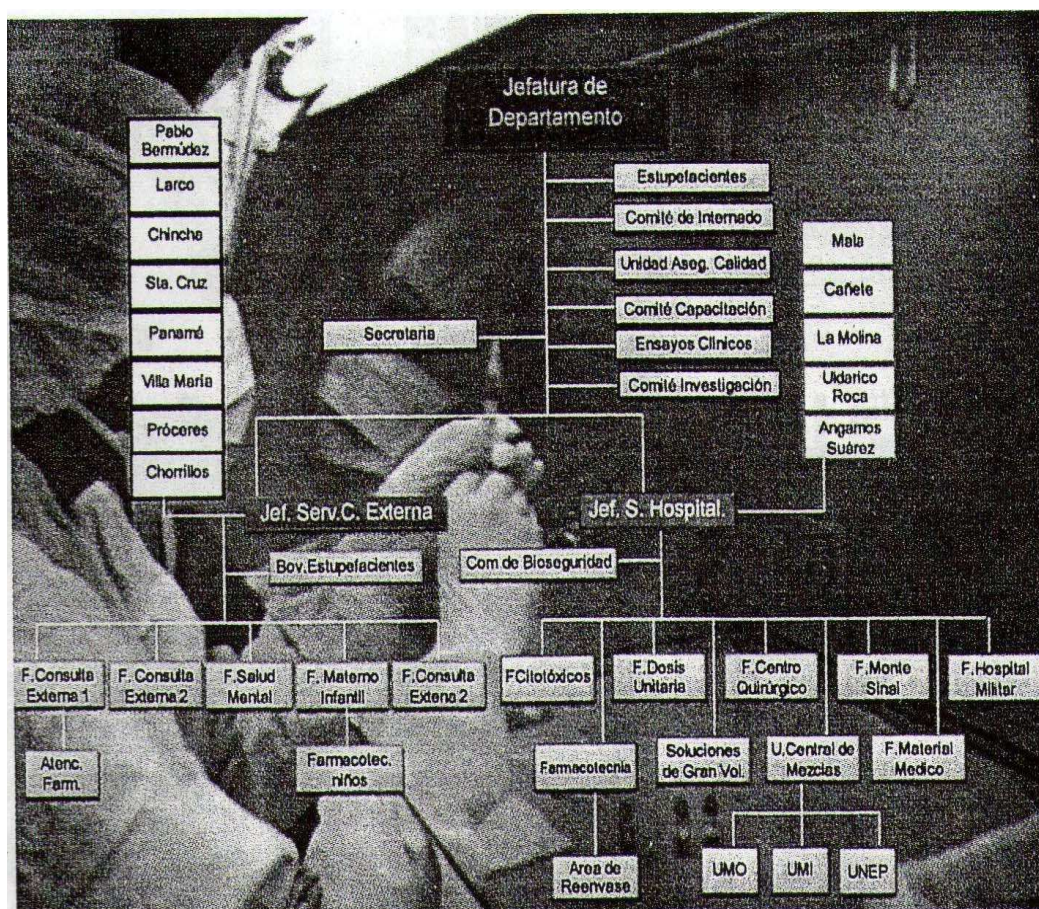


Figura 2. Organigrama actual del Departamento de Farmacia del HNERM  
Fuente: Revista del Cuerpo Médico, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 50 años.

### 3.1.2. RECURSOS HUMANOS DE LA UMO

En el periodo de estudio (2009), se encontraba conformada por un Químico Farmacéutico asistente del Departamento de Farmacia, el cual era el responsable del área y un Químico Farmacéutico asistente que es responsable del turno de preparación de quimioterapia (mañana y tarde); además cuenta con dos Técnicos en Farmacia que se encargaban del abastecimiento del material para el área, programación de pacientes para la preparación de la quimioterapia y reconocimiento mediante etiquetas y un digitador que se encargaban del descargo computarizado de los medicamentos y los sueros en el Sistema de Gestión Hospitalaria (SGH). Se cuenta con el apoyo de un Interno de Farmacia, que por un año forma parte del HNERM, rotando por distintas áreas del mismo, sea de hospitalización o dentro del mismo Departamento de Farmacia, el cual por un periodo de 02 meses asiste al Químico

Farmacéutico aprendiendo el proceso de preparación de medicamentos oncológicos y la parte operativa de la UMO (Tabla 1).

**Tabla 1: Personal encargado en la UMO en el periodo 2009**

Profesionales	Número
Químico farmacéutico	02
Interno de Farmacia	06
Técnico de Farmacia	02
Digitadores	01
TOTAL	11

### **3.1.3. PETITORIO FARMACOLÓGICO 2006-2009**

EsSalud cuenta actualmente con un Petitorio Farmacológico aprobado por el Comité Farmacológico de dicha institución, que es actualizado cada 3 años con el fin de satisfacer los requerimientos para el tratamiento farmacológico de las patologías prevalentes en el hospital de tal forma que se aumente en medicamentos eficaces, seguros y de calidad para los pacientes. El Petitorio Farmacológico, vigente en el periodo de estudio, no incluye trastuzumab en su sección de medicamentos antineoplásicos, puesto que dicho medicamento sólo se prescribe mediante una compra especial solicitada por el servicio de Oncología Médica al Comité Farmacológico, adjuntando el motivo de su solicitud, las cuales se acompañan de diagnósticos, exámenes auxiliares y estudios previos en los cuales se confirma la eficacia y seguridad del medicamento para el paciente.

### **3.1.4. APLICACIÓN DEL SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS POR DOSIS UNITARIA (SDMDU) EN LA UMO**

Así como para los servicios de hospitalización, se aplica la dosis unitaria, la UMO no es ajena y participa activamente en el cumplimiento de entregarle al paciente su quimioterapia con la

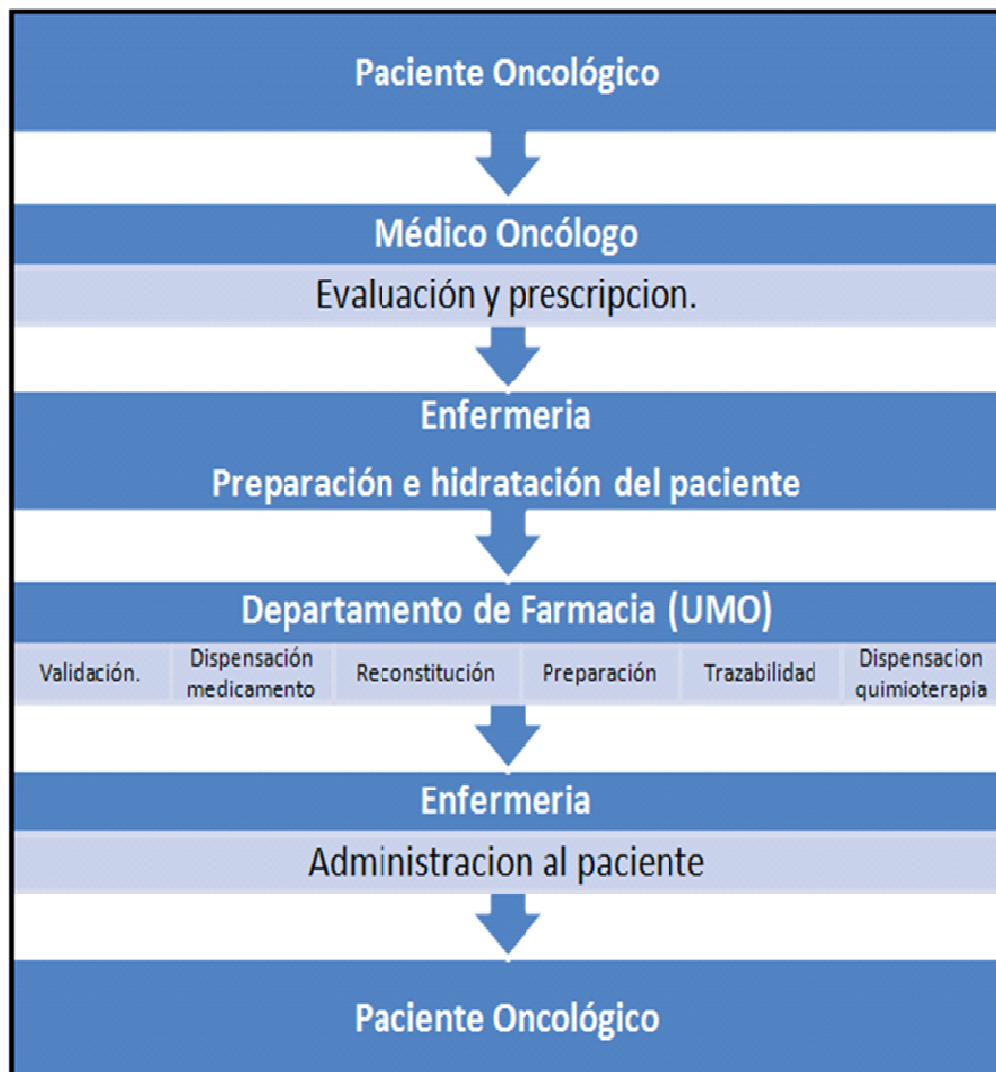
dosis justa y necesaria para el cumplimiento de su régimen o esquema de tratamiento, según la siguiente descripción:

- Durante la visita médica diaria al paciente hospitalizado, el Médico, acompañado por un Químico Farmacéutico y/o Interno de Farmacia, elabora la prescripción médica. Al término de la visita médica se retiran las copias de las prescripciones de las historias clínicas, las cuales deben poseer los datos completos del paciente (nombre del paciente, número de seguro, sello de servicio, número de cama, diagnóstico y posibles alergias). Para el caso de consulta externa, la técnica de enfermería llega con las prescripciones para su respectiva programación el día de su quimioterapia.
- Lectura e interpretación de las hojas de prescripción, función asignada al interno de farmacia quien interpreta y valora la cantidad de medicamentos oncológicos según la dosis que se requiera, teniendo conocimiento previamente de las formas de presentación de los viales de reconstitución.
- Validación por parte del Químico Farmacéutico de las prescripciones médicas, quien firma en la parte superior de las hojas de prescripción confirmando que han sido correctamente interpretadas y corrige aquellas que no lo estén.
- Las prescripciones médicas validadas se entregan al personal de digitación, a fin de que los medicamentos oncológicos solicitados sean descargados de la base de datos.
- El personal técnico de la farmacia citotóxicos, entrega la cantidad de medicamentos oncológicos valorados conforme lo digitado en la prescripción médica, para su respectivo uso en la UMO.
- El Interno de Farmacia o el personal técnico distribuye organizadamente la cantidad de medicamentos a usar en el turno de preparación, y se ingresan al área estéril para su limpieza, desinfección, reconstitución y preparación en la cabina de flujo laminar tipo 2B.
- El Interno de Farmacia y/o personal técnico entrega los preparados oncológicos debidamente rotulados con: Nombre



del paciente, piso de servicio, dosis del medicamento, cantidad de solución en la que se preparó, fecha de preparación, estabilidad del preparado y responsable de la preparación al personal de enfermería la cual firma la hoja de preparación dando el visto bueno.

- Luego, el Interno de Farmacia o el Técnico de Farmacia, organiza las hojas de preparación del día para el archivo correspondiente.



*Figura 3. Flujo de procesos para la preparación de quimioterapia en la UMO para consulta externa del Servicio de Oncología Médica.*

### **3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Unidad de Mezclas Oncológicas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, realiza la reconstitución y preparación de trastuzumab desde el año 2008 para los servicios de consulta externa y hospitalización de la especialidad de Oncología médica.

Dentro del plan inicial, al momento de la implementación de la UMO en el HNERM, se incluía a largo plazo, tener la cobertura total de preparación de la quimioterapia tanto para consulta externa como hospitalización de los diferentes servicios que manejan medicamentos oncológicos y algunos medicamentos especiales que requieren de condiciones especiales para su reconstitución y preparación.

Desde que la UMO comenzó a reconstituir y preparar trastuzumab no han sido evaluados los siguientes aspectos: Nivel económico, producción de preparados con trastuzumab (los pacientes que reciben trastuzumab), número de veces que reciben la terapia, así como conocer su diagnóstico y asociar el uso de este medicamento. Es así que en la actualidad se conoce muy poco de los indicadores de gestión que permitan que trastuzumab sea considerado un medicamento esencial para el tratamiento de los pacientes con cáncer que sobreexpresen HER2/neu en su organismo y, así este medicamento, pase de ser una compra especial del servicio de oncología a pasar al Petitorio Farmacológico de EsSalud, es así que esta realidad motivó a realizar el siguiente trabajo para lo cual se realizó un análisis a nivel económico, de esquemas y diagnósticos de pacientes que reciben trastuzumab en su terapia y el costo que representa esta compra que realiza el hospital a través de la especialidad de Oncología médica y el ahorro importante que representa su reutilización a través de la UMO.



### 3.3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

#### 3.3.1. Materiales y método

##### 1. Materiales

- Hojas de trabajo, donde se detalla el servicio, el nombre del preparado, la dosis y su dilución de cada mes perteneciente al estudio (Enero-Diciembre 2009).
- Sistema de gestión hospitalaria (SGH).
- Reporte de devolución mensual a la UMO (Enero-Diciembre 2009).

##### 2. Método

El presente trabajo de tesis es un análisis retrospectivo-descriptivo para evaluar el consumo de trastuzumab en la UMO del HNERM durante el periodo enero-diciembre 2009; que identifica los esquemas de tratamiento con trastuzumab, cuantifica el número de pacientes por esquema terapéutico donde se utilice, analiza el diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico e investiga la cantidad y frecuencia con que los pacientes reciben su terapia.

##### ➤ **Identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica, tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH.

##### ➤ **Cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use trastuzumab**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH y la relación de pacientes que tienen compra especial del medicamento proporcionado por el almacén de drogas del HNERM.

➤ **Análisis del diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico de trastuzumab.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH donde se expresa el costo por unidad de trastuzumab.

➤ **Investigación de la cantidad de devoluciones de trastuzumab y el costo que representa durante el periodo de estudio.**

Se utilizaron las hojas de trabajo diarias que la UMO emite de los servicios de oncológica médica tanto de hospitalización como de consulta externa, a través del SGH y la relación de pacientes que tienen compra especial del medicamento proporcionado por el almacén de drogas del HNERM.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab

#### a. Número de esquemas de quimioterapia donde se utiliza trastuzumab.

**Tabla 2:** Esquemas de quimioterapia que incluyen trastuzumab en el servicio de Oncología médica

Nº Esquema	Esquema terapéutico	Frecuencia del ciclo	Diagnostico
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Paclitaxel 175mg/kg durante 180 minutos</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Docetaxel 100mg/kg IV</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Gemcitabina 100mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 8 y 15 Semanal después de la primera dosis. Repetir cada 28 días	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 8mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Ixabepilona 40mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>Trastuzumab 6mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 8 y 15 Repetir cada 21 días	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Vinorelbina 25mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 minutos.</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 1 y semanal por 8 semanas. Día 8 y semanal por 8 semanas.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Vinorelbina 25mg/m<sup>2</sup> durante 5 a 10 minutos.</li> <li>Gemcitabina 800mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos.</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 1 y 8 Día 1 y repetir cada 21 días. Día 8 y semanal por 8 semanas.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>Carboplatino 6 AUC IV</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 1 Días 8 y 15, repetir cada 21 días.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup></li> <li>Carboplatino 6 AUC IV</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 1 Días 8 y 15, repetir cada 21 días.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab 4mg/kg durante 90 minutos (Dosis de carga).</li> <li>Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>Doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>Trastuzumab 2mg/kg durante 30 minutos (Dosis de mantenimiento)</li> </ul>	Día 1 Día 1 Días 8 y 15, repetir cada 21 días.	Cáncer de mama metastásico HER2 +++

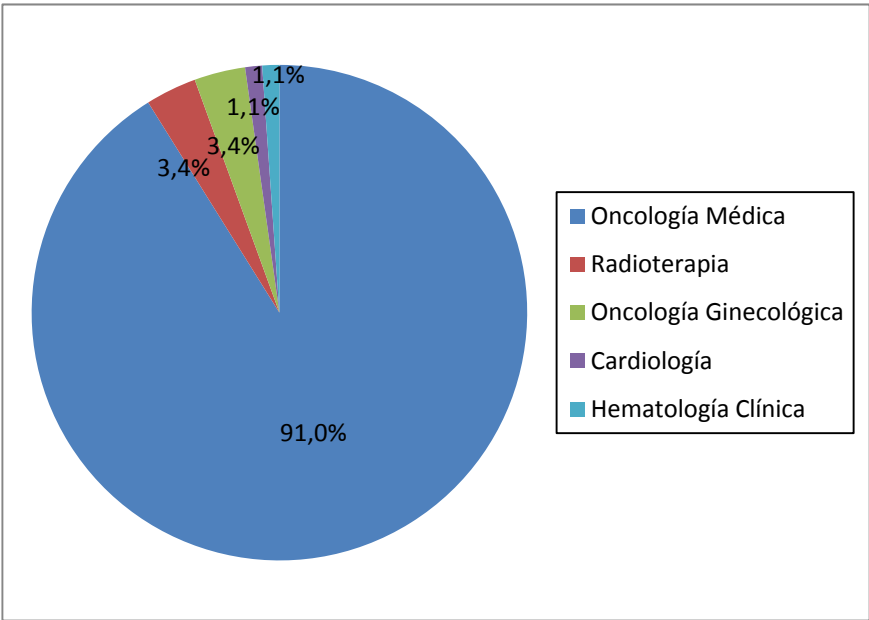
**b. Número de asegurados en los servicios de hospitalización en los cuales se utilizó esquemas terapéuticos con trastuzumab.**

Indica el numero de los pacientes en los servicios de hospitalización en los cuales trastuzumab ha sido prescrito por los médicos para su utilización en los pacientes, durante el periodo de estudio.

**Tabla 3:** Servicios de hospitalización donde se prescribió trastuzumab

Servicios de hospitalización	Asegurados	
	Cantidad	Porcentaje (%)
Oncología Médica	82	91,0
Radioterapia	3	3,4
Oncología Ginecológica	3	3,4
Cardiología	1	1,1
Hematología Clínica	1	1,1
Total general	89	100,0

De un total de 89 pacientes a los cuales fueron tratados con trastuzumab, la mayor cantidad fue prescrita por el servicio de Oncología médica, como se detalla en la siguiente figura.

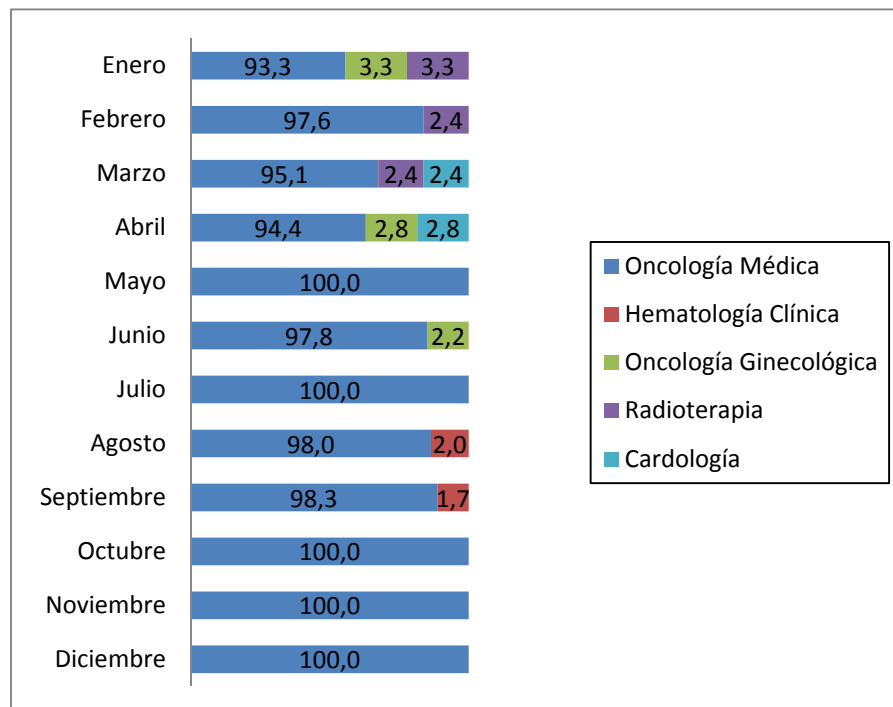


**Figura 4.** Porcentaje de asegurados que recibieron trastuzumab según servicios médicos

**c. Porcentaje de recetas generadas para la compra de trastuzumab.**

**Tabla 4.** Número de recetas atendidas por especialidad que incluyen trastuzumab, durante el periodo de estudio.

Número de recetas por especialidad						
Meses	Número de recetas	Oncología Médica	Hematología Médica	Oncología Ginecológica	Radioterapia	Cardiología
Enero	30	28	0	1	1	0
Febrero	41	40	0	0	1	0
Marzo	41	39	0	0	1	1
Abril	36	34	0	1	0	1
Mayo	35	35	0	0	0	0
Junio	45	44	0	1	0	0
Julio	40	40	0	0	0	0
Agosto	49	48	1	0	0	0
Septiembre	59	58	1	0	0	0
Octubre	56	56	0	0	0	0
Noviembre	61	61	0	0	0	0
Diciembre	49	49	0	0	0	0
Total	541	532	2	3	3	2



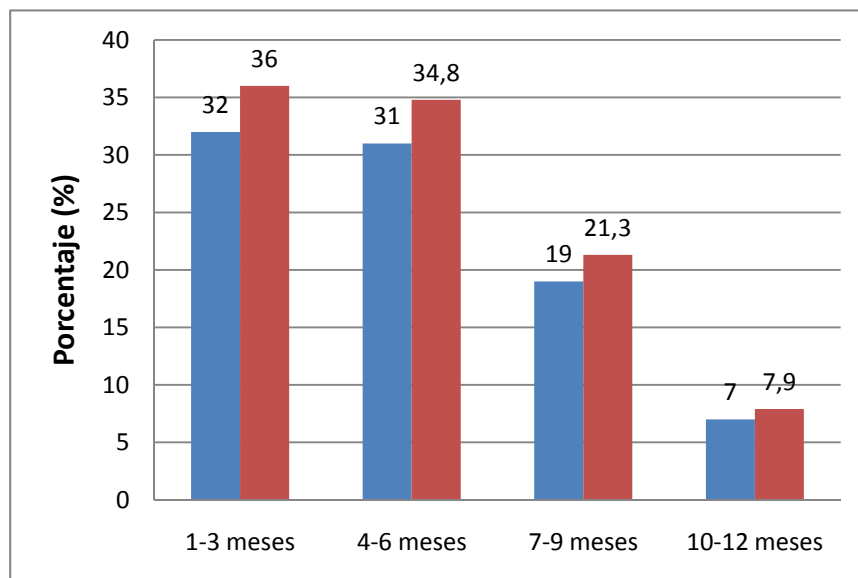
**Figura 5.** Distribución porcentual de recetas atendidas por especialidad que incluyen trastuzumab

**4.2. Cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use trastuzumab.**

**a. Tiempo que los pacientes llevan recibiendo trastuzumab en su terapia.**

**Tabla 5.** Tiempo que los pacientes reciben su esquema de quimioterapia con trastuzumab

Meses	Número	Porcentaje
1-3	32	36,0
4-6	31	34,8
7-9	19	21,3
10-12	7	7,9
Total	89	100,0

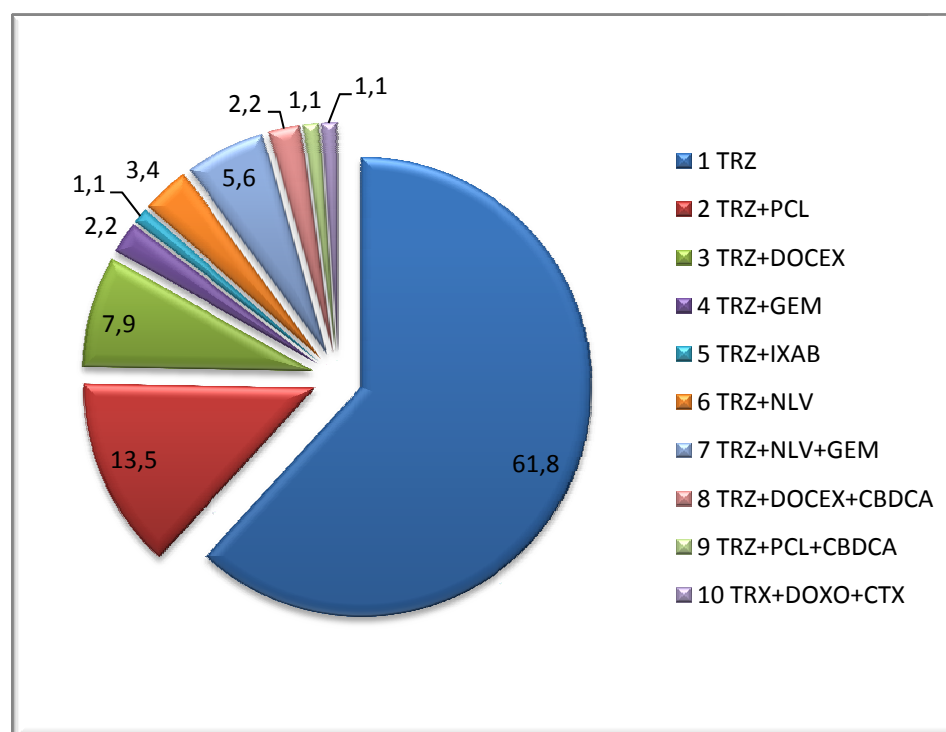


**Figura 6.** Distribución porcentual del tiempo que los pacientes llevan recibiendo su terapia con trastuzumab, durante el periodo de estudio.

**b. Número de pacientes por esquema terapéutico que reciben trastuzumab.**

**Tabla 6.** Pacientes que reciben su terapia con trastuzumab en los diferentes esquemas de quimioterapia, durante el periodo de estudio.

Número de esquema	Esquema terapéutico	Cantidad de pacientes	%
1	TRZ	55	61,8
2	TRZ+PCL	12	13,5
3	TRZ+DOCEX	7	7,9
4	TRZ+GEM	2	2,2
5	TRZ+IXAB	1	1,1
6	TRZ+NLV	3	3,4
7	TRZ+NLV+GEM	5	5,6
8	TRZ+DOCEX+CBDCA	2	2,2
9	TRZ+PCL+CBDCA	1	1,1
10	TRX+DOXO+CTX	1	1,1
	TOTAL	89	100,0



**Figura 7.** Distribución porcentual de los pacientes que reciben su terapia con trastuzumab en los diferentes esquemas de quimioterapia

**c. Distribución por grupos etarios de pacientes que reciben trastuzumab**

**Tabla 7.** Distribución por grupos etarios de pacientes que reciben su terapia con trastuzumab

Grupos etarios	Número	Porcentaje
30-40	10	11.2
41-50	39	43.8
51-60	24	27.0
61-70	10	11.2
71-80	6	6.7
Total	89	100.0

**4.3. Análisis del diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico de trastuzumab.**

**a. Identificación de la dosis promedio que reciben los pacientes en su esquema terapéutico con trastuzumab.**

**Tabla 8.** Dosis promedio recibida por los pacientes en cada esquema de quimioterapia con trastuzumab

Número de esquema	Esquema de quimioterapia	Dosis mínima (mg)	Dosis máxima (mg)	Dosis promedio (mg)
1	TRZ	90	648	369
2	TRZ+PCL	90	440	265
3	TRZ+DOCEX	130	648	389
4	TRZ+GEM	640	640	640
5	TRZ+IXAB	440	440	440
6	TRZ+NLV	110	375	243
7	TRZ+NLV+GEM	120	440	280
8	TRZ+DOCEX+CBDCA	300	440	370
9	TRZ+PCL+CBDCA	490	490	490
10	TRX+DOXO+CTX	440	440	440



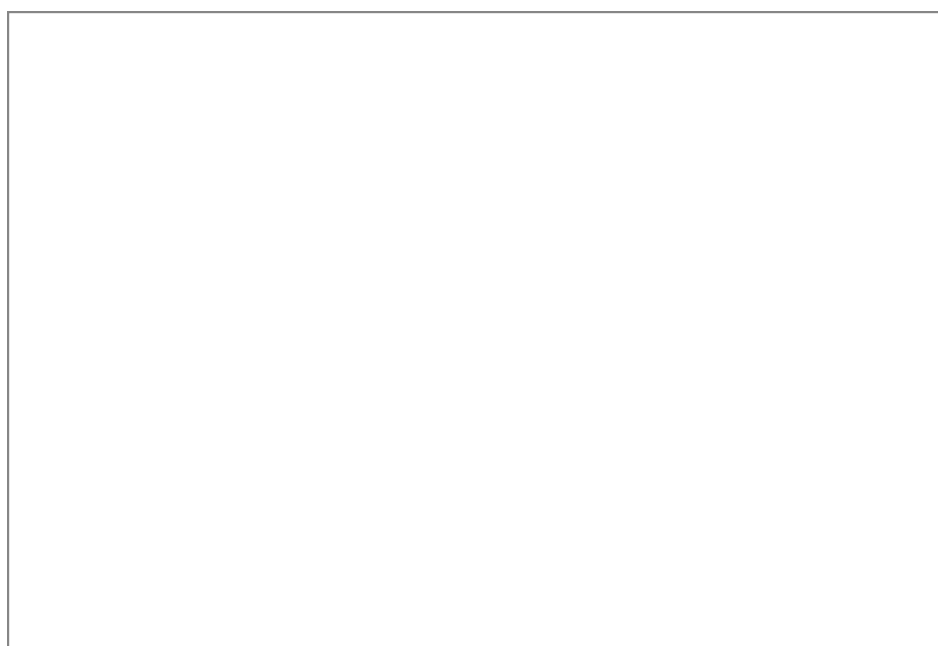
**b. Costo que representa el uso de trastuzumab en los pacientes que reciben el tratamiento por esquema terapéutico.**

**Tabla 9.** Costo que representa trastuzumab en cada esquema de quimioterapia, basado en una preparación para el paciente

Número de esquema	Esquema terapéutico	Costo en Nuevos Soles (S/.)
1	TRZ (MONO)	6583,57
2	TRZ+PCL	6624,31
3	TRZ+DOCEX	6759,27
4	TRZ+GEM	6764,64
5	TRZ+IXABEP	11447,42
6	TRZ+NVL	7141,17
7	TRZ+GEM+NVL	7322,24
8	TRZ+DOCEX+CBDCA	6833,66
9	TRZ+CBDCA+PCL	6698,70
10	TRZ+DOXO+CTX	6623,23
	<b>TOTAL</b>	<b>72798,21</b>

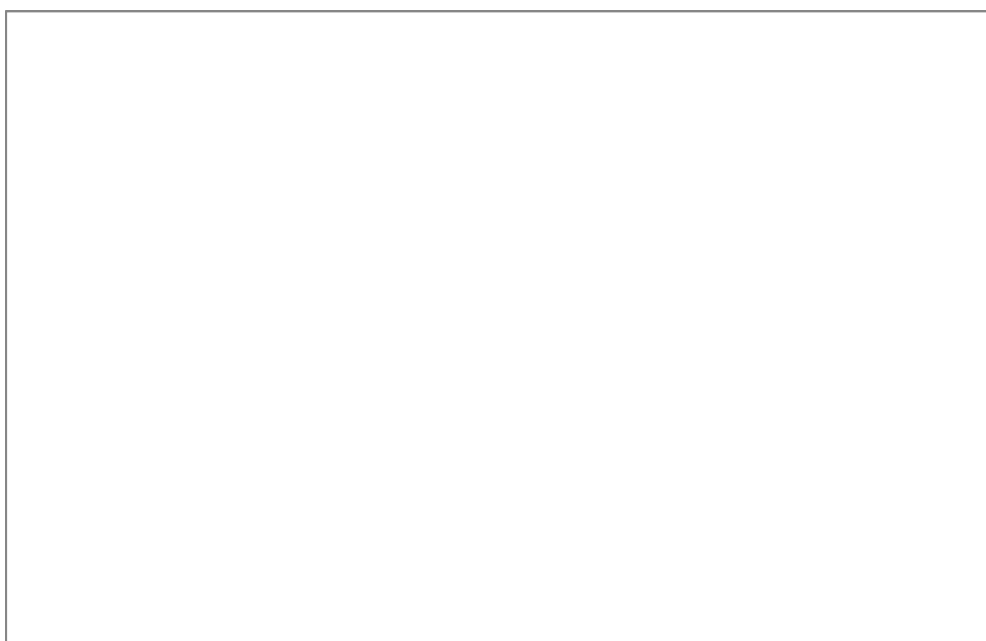
**Tabla 10.** Costo mínimo y máximo por ciclo de tratamiento según esquemas terapéutico y diagnóstico

Número de esquema	Esquema terapéutico	Diagnostico	Dosis/mg	Costo mínimo	Costo máximo	Mínimo en 6 ciclos	Máximo en 6 ciclos
1	Trastuzumab	Ca. Mzma HER2 +	90 - 648	6 583,57	13 167,14	39 501,42	79 002,84
2	Trastuzumab Paclitaxel	Ca. Mzma HER2 +	90 - 440	6 624,31	6 665,05	39 745,86	39 990,3
3	Trastuzumab Docetaxel	Ca. Mzma HER2 +	130 - 648	6 759,37	13 518,54	40 556,22	81 111,24
4	Trastuzumab Gemcitabina	Ca. Mzma HER2 +	640	13 348,21	13 529,28	80 089,26	81 175,68
5	Trastuzumab Ixabepilona	Ca. Mzma HER2 +	440	11 447,42	11 447,42	68 684,52	68 684,52
6	Trastuzumab Vinorelbina	Ca. Mzma HER2 +	110 - 375	7 141,17	7 698,77	42 847,02	46 192,62
7	Trastuzumab Gemcitabina Vinorelbina	Ca. Mzma HER2 +	120 - 440	7 322,24	8 060,91	43 933,44	48 365,46
8	Trastuzumab Carboplatino Docetaxel	Ca. Mzma HER2 +	300 - 440	6 833,56	7 113,75	41 001,36	42 682,5
9	Trastuzumab Carboplatino Paclitaxel	Ca. Mzma HER2 +	490	13 282,27	13 397,4	79 693,62	80 384,4
10	Trastuzumab Doxorubicina Ciclofosfamida	Ca. Mzma HER2 +	440	6 623,23	6 669,66	39 739,38	40 017,96



**Figura 8.** Tendencia del gasto real de consumo de trastuzumab por esquema terapéutico para el costo mínimo y máximo de 6 ciclos

**c. Comparación de consumo entre otros anticuerpos monoclonales utilizados en Oncología médica**

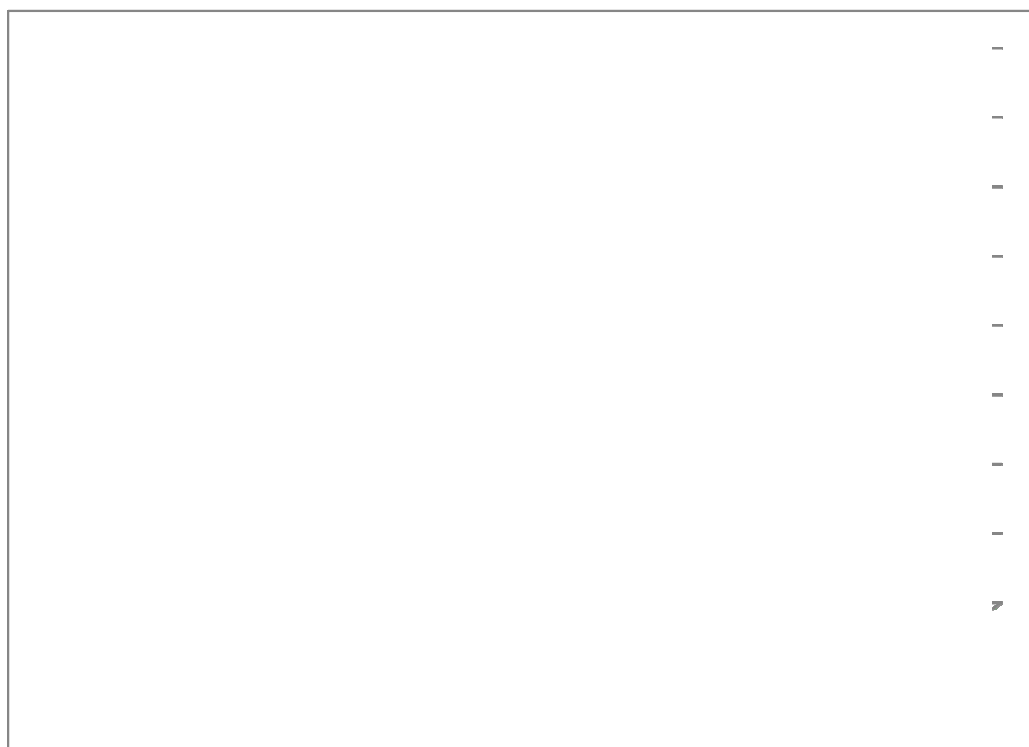


**Figura 9.** Comparación del consumo mensual de anticuerpos monoclonales en la UMO

**d. Comparación de costo entre otros anticuerpos monoclonales utilizados en Oncología Médica**

**Tabla 11.** Consolidado de consumo de anticuerpos monoclonales dispensados para la UMO y preparados para la consulta externa del servicio de Oncología Médica

Medicamento	Ampollas	Costo unitario (S/.)	Costo total (S/.)
Rituximab 100mg	485	893,54	433 366,90
Rituximab 500mg	526	4 372,00	2 299 672,00
Cetuximab 100mg	527	1 008,00	531 216,00
Bevacizumab 400mg	663	5 086,70	3 372 482,10
Trastuzumab 440mg	577	6 583,57	3 798 719,89



**Figura 10.** Costo total (en Nuevos Soles (S/.)) del consumo de anticuerpos monoclonales

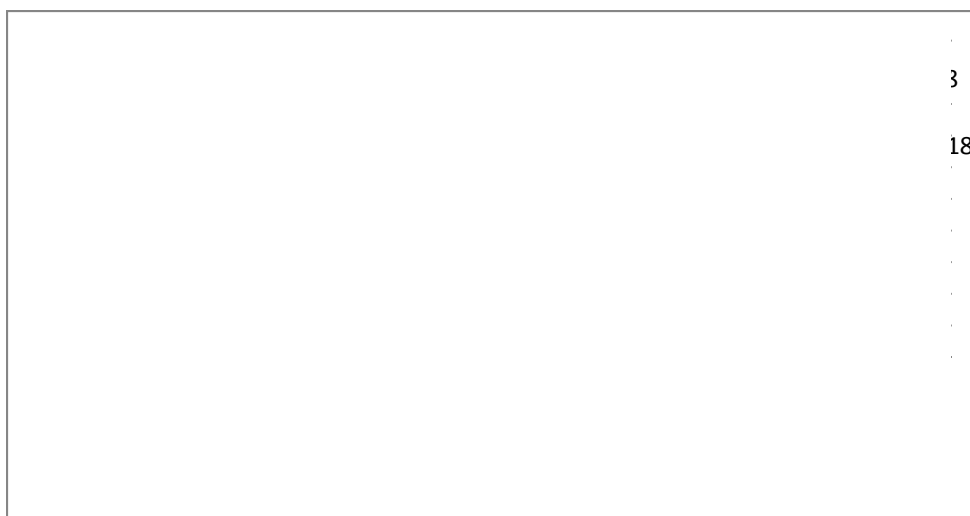
**4.4. Investigación de la cantidad de devoluciones de trastuzumab y el costo que representa su utilización durante el periodo de estudio.**

**Tabla 12.** Número de preparados y remanentes de trastuzumab por cada esquema terapéutico

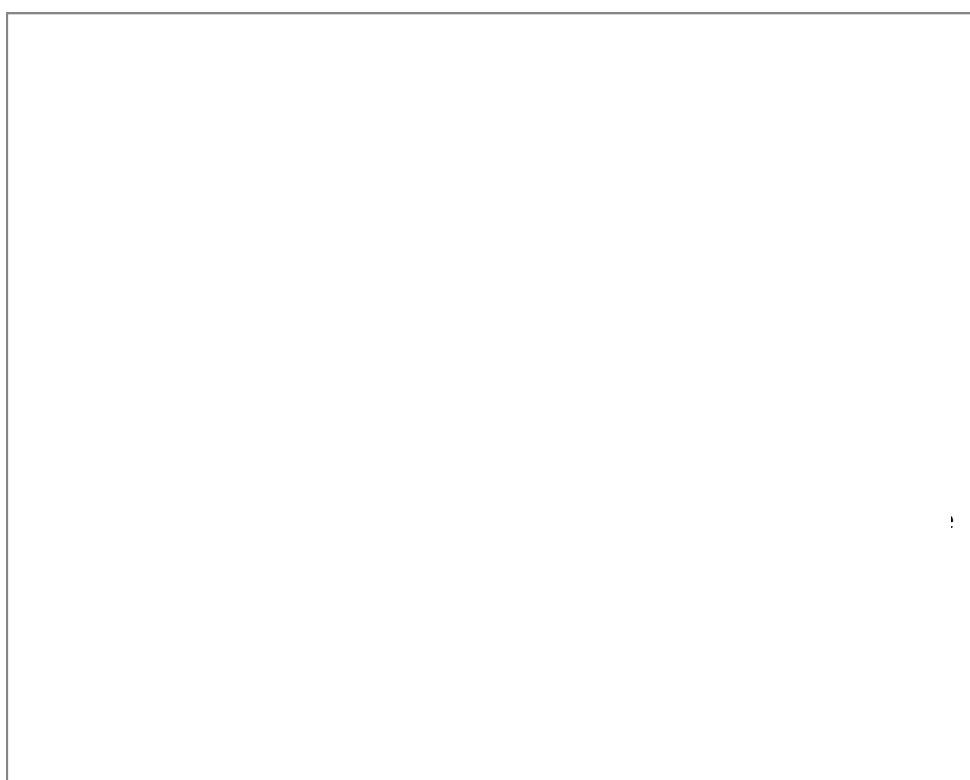
Esquema	Remanentes	Número de preparados
TRZ (MONO)	56	408
TRZ+PCL	41	43
TRZ+DOCEX	2	34
TRZ+GEM+NVL	4	15
TRZ+NVL	3	9
TRZ+GEM	0	4
TRZ+DOCEX+CBDCA	1	4
TRZ+CBDCA+PCL	0	2
TRZ+DOXO+CTX	0	1
TRZ+IXABEP	0	1
TOTAL	107	521

**Tabla 13.** Costo mensual por ampollas y devoluciones realizadas por la UMO

Mes	Número de ampollas atendidas	Número de ampollas devueltas	Número de preparaciones	Precio de ampollas (S/.)	Precio de devolución (S/.)	Ahorro en devoluciones (%)
Enero	31	6	28	203 877	39 501	19,38
Febrero	41	6	34	269 762	39 501	14,64
Marzo	44	6	37	289 579	39 501	13,64
Abril	42	9	36	276 444	59 252	21,43
Mayo	37	3	35	243 555	19 751	8,11
Junio	47	3	40	309 425	19 751	6,38
Julio	44	26	41	289 695	171 173	59,09
Agosto	53	12	51	348 968	79 003	22,64
Septiembre	61	3	55	401 648	19 751	4,92
Octubre	59	7	58	388 485	46 085	11,86
Noviembre	67	8	58	441 168	52 669	11,94
Diciembre	51	18	48	335 818	118 504	35,29
Total	577	107	521	3 798 426	704 442	18,55



**Figura 11.** Evolución mensual del costo (en Nuevos Soles) de trastuzumab en la UMO



**Figura 12.** Ahorro mensual porcentual que genera la UMO por la preparación de trastuzumab para el Servicio de Oncología Médica

**a. Relación del costo total/prescripciones atendidas totales**

Nos muestra el coste individual promedio de una prescripción atendida en la cual se dispensa trastuzumab en el periodo de estudio; cuyo costo esta dado por la siguiente relación:

$$\frac{\text{Costo total de consumo de trastuzumab (S/.)}}{\text{Total de prescripciones atendidas para trastuzumab}}$$

Remplazando por los valores obtenidos en las Tablas 4 y 13 respectivamente tenemos:

$$\frac{C}{T} = \frac{S/. 3798426}{541 \text{ prescripciones}} = S/. 7 021,12$$

**b. Relación devolución total/prescripciones atendidas totales**

Indica la devolución promedio de cada prescripción atendida en la cual se dispensa trastuzumab en el periodo de estudio, cuyo costo esta dado por la siguiente relación:

$$\frac{\text{Devolución total de consumo de trastuzumab (S/.)}}{\text{Total de prescripciones atendidas para trastuzumab}}$$

Remplazando por los valores obtenidos en las Tablas 4 y 13 respectivamente tenemos:

$$\frac{C}{T} = \frac{S/. 704442}{541 \text{ prescripciones}} = S/. 1 302,11$$

**c. Relación entre preparados quimioterápicos de trastuzumab y número total de ampollas atendidas**

Nos indica la proporción de trastuzumab para la preparación de su respectiva mezcla oncológica preparada por la UMO, cuyo resultado esta dado por la siguiente relación:

$$\frac{\text{Total preparaciones quimioterápicas de trastuzumab}}{\text{Total de ampollas atendidas para trastuzumab}}$$

Remplazando por los valores obtenidos en la Tabla 13 tenemos:

$$\frac{C}{T} = \frac{521 \text{ preparados}}{577 \text{ ampollas}} = 0,90 \text{ ampollas}$$

Por cada preparación o mezcla oncológica para trastuzumab se utilizaron en promedio 0.90 ampollas, ahora si cada ampolla de trastuzumab contiene 440mg de principio activo; entonces:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ ampolla de trastuzumab} \text{ ----- } 440 \text{ mg de principio activo} \\ 0.90 \text{ ampolla} \text{ ----- } x \end{array}$$

**X= 396 mg de principio activo**

## V. DISCUSIÓN

Para la identificación de los esquemas de tratamiento donde se utiliza trastuzumab, en la Tabla 2, se observa que durante el periodo de estudio, se hizo uso de 10 esquemas diferentes de quimioterapia en los cuales se incluye trastuzumab; dentro de estos esquemas se puede apreciar lo siguiente:

- a. Todos los esquemas de quimioterapia están indicados para los pacientes que tienen cáncer de mama metastásico HER2 +++.
- b. Dentro del periodo de estudio no se identificó otro diagnóstico que requiera la utilización y preparación de trastuzumab.
- c. La dosis de trastuzumab prescrita para los esquemas de quimioterapia van de 2mg/kg hasta los 8mg/kg de peso, esto depende del tipo de esquema utilizado para el paciente y los fármacos asociados (medicamentos oncológicos).
- d. El tiempo de administración de trastuzumab no excede de los 90 minutos, ya que esto puede provocar reacciones adversas, tales como: taquicardia, hipotensión y desvanecimiento del paciente.

Para definir los servicios de hospitalización donde se prescribió trastuzumab se tomó en cuenta que durante la terapia del paciente, que a pesar de estar recibiendo tratamiento en oncología médica, algunos recibieron este medicamento cuando estaban recibiendo tratamiento en otro servicio diferente, como se observa en la Tabla 3; esto se debe a que en el momento de recibir su tratamiento con trastuzumab se encontraban también recibiendo tratamiento en otro servicio, no obstante el 92,1% de los pacientes atendidos fueron prescritos con trastuzumab en el Servicio de Oncología Médica (Figura 4).

En cuanto a las recetas generadas para su dispensación, al igual que con los pacientes, de un total de 542 recetas, el 98,2% corresponden a recetas prescritas por el Servicio de Oncología Médica (Tabla 4). En cuanto al porcentaje restante, según las restricciones establecidas por el Petitorio Farmacológico vigente durante el periodo de estudio, solo los médicos pertenecientes a este Servicio pueden prescribir este medicamento y en la Farmacia Citotóxicos solo se dispensa a la UMO si es que el sello del médico prescriptor es del Servicio de Oncología Médica, así que cada receta que fue atendida y dispensada para la UMO, de otros servicios, figuran con el sello de algún médico Oncólogo.



En la Figura 5, se observa que el mes donde más se dispensó y preparó trastuzumab fue Noviembre, con 61 prescripciones, todas pertenecieron al Servicio de Oncología Médica; estos valores obtenidos son variables de acuerdo a la cantidad de pacientes programados o que ya venían con un tratamiento del año anterior al del estudio y los pacientes nuevos que son tributarios para iniciar un esquema de quimioterapia con trastuzumab.

En la cuantificación del número de pacientes por esquema terapéutico donde se use trastuzumab, dentro de la recopilación de datos se encontraron los siguientes aspectos:

- De los 89 pacientes, el 100% es de sexo femenino.
- A todos los pacientes que recibieron trastuzumab se les infundió su terapia por consulta externa y no se necesitó de su hospitalización.

En la Tabla 5 y Figura 6, se observan los valores del tiempo que recibieron su esquema de quimioterapia con trastuzumab durante el periodo de estudio; se puede ver que hay una ligera tendencia a que nuevos pacientes inicien su tratamiento (1 a 3 meses: 36,0% y 4 a 6 meses: 34,8%, de un total de 89 pacientes), esto se debe, principalmente, a que los pacientes no se autorevisan apenas sientan una molestia o no hay una cultura de salud instruida por ellos mismos, lo que producirá, a corto plazo, el aumento de pacientes con Cáncer de mama metastásico que sobreexpresen el gen HER2.

En la Tabla 6 y Figura 7, se puede identificar la cantidad de pacientes por esquema terapéutico. De los 10 esquemas encontrados, el 61,8% son los que reciben trastuzumab como monoterapia, esto debido a que como se pudo apreciar en la tabla y figura anterior, la mayoría de pacientes tienen un máximo de 6 meses de terapia y según los esquemas de tratamiento con trastuzumab aplicados por los médicos del Servicio de Oncología Médica, el inicio del tratamiento con trastuzumab es con la monoterapia, 4mg/kg dosis de carga y luego 2 mg/kg dosis de mantenimiento, en la mayoría de esquemas.

En la distribución de pacientes por edad que reciben terapia con trastuzumab, se evidenció que el 43,8% oscilan entre los 41 a 50 años; esto se puede deber a que los pacientes ya han recibido un tratamiento anterior con quimioterapia y han avanzado en su enfermedad expresando el gen HER2 lo que los hace tributarios al tratamiento con trastuzumab; así mismo, también puede deberse a que la prevalencia de

la enfermedad y del diagnóstico justo se encuentra dentro del rango encontrado durante el periodo de estudio

En el análisis del diagnóstico, dosis y costo por esquema terapéutico de trastuzumab, dentro de todos los esquemas terapéuticos se obtuvieron los datos de las dosis mínima, máxima y promedio; en estas se encontró que el esquema que cuenta con la dosis mínima es el esquema 1 y 2 (trastuzumab monoterapia y trastuzumab + paclitaxel, respectivamente) con 90 mg/kg. Para la dosis máxima, es el esquema 1 y 3 (trastuzumab monoterapia y trastuzumab + docetaxel, respectivamente) con 648 mg/kg y la dosis promedio pertenece al esquema 4 (trastuzumab + gemcitabina) con 640 mg/kg. En algunos casos la dosis mínima y máxima son iguales, esto es debido a que durante el periodo de estudio, para estos esquemas de tratamiento, fue la única dosis utilizada en los pacientes (Tabla 8).

Para cada paciente que recibe su terapia, el costo (en nuevos soles) para cada esquema examinado; observándose que el esquema 5 (trastuzumab + ixabepilona) tiene el más alto, esto es debido al costo de ixabepilona, que pertenece a las epotilonas un nuevo grupo de fármacos para el cáncer de mama metastásico. Para nuestro caso sólo una paciente recibió este esquema porque su utilización en Oncología Médica es reciente y su costo, incluso, superior al de trastuzumab (Tabla 9).

En la Tabla 10, se observa el costo que se asume al cumplir 6 ciclos de quimioterapia tanto en mínimo y máximo. (Cumplir sus veintiuno o veintiocho días de tratamiento y volver a empezar); el esquema terapéutico 4 (trastuzumab + gemcitabina) es el esquema que mas costo reportó durante el periodo de estudio, debido a que la dosis que se utiliza para ese esquema (640 mg/kg) equivalen a 2 formas farmacéuticas de trastuzumab. Cabe mencionar que los costos obtenidos son por forma farmacéutica de trastuzumab y no por los miligramos utilizados en la dosis del esquema. (El gasto real se presenta en la Figura 8).

Ahora, para el Servicio de Oncología Médica, aparte de trastuzumab se utilizan otros anticuerpos monoclonales, tales como: rituximab, bevacizumab y cetuximab. Se comparo el consumo en número de ampollas dispensadas (Figura 9), observándose que rituximab es el medicamento mas dispensado dentro de los anticuerpos monoclonales; esto es debido a los diferentes diagnósticos en que se utiliza y que este

medicamento ya estaba incluido dentro del Petitorio Farmacológico; pero, cuando hablamos de consumo en nuevos soles (Tabla 11) trastuzumab es el que tiene el mayor costo. Esto es debido a que trastuzumab, en el periodo de estudio, tenía un costo unitario más alto que los otros anticuerpos monoclonales y que las dosis utilizadas para los esquemas son altas como se puede observar en las tablas anteriores, aunque bevacizumab también tiene un costo alto, debido a los diferentes diagnósticos que incluyen su terapia.

Finalmente, la investigación de la cantidad de devolución de trastuzumab y el costo que representa su utilización durante el periodo de estudio, nos muestra que en la Tabla 12, la cantidad de preparados quimioterápicos de trastuzumab elaborados por parte de la UMO y la cantidad de remanentes que se obtuvieron en cada esquema terapéutico, observándose que el esquema 1 (trastuzumab monoterapia) es el de mayor demanda y consecuentemente el esquema que genero mayor cantidad de remanentes; esto es porque la dosis usada en dicho esquema es muy variable (90 hasta 648 mg/kg) y debido a que la forma farmacéutica de trastuzumab contiene 440mg, puede utilizarse inmediatamente en un preparado durante el día o refrigerarse hasta el día siguiente para su utilización.

En la Tabla 13, se observa el costo (en nuevos soles) de las ampollas utilizadas por la UMO y los remanentes que se devolvieron a la farmacia citotóxicos; como se aprecia de 577 ampollas, 107 fueron devueltos, lo que equivale al 18,55%. De la misma manera el costo de las devoluciones de trastuzumab ascendió a 704 442 nuevos soles, lo cual implica que la UMO genera un ahorro considerable con respecto a este medicamento, tanto en su reconstitución y preparación, lo cual se muestra en las Figuras 11 y 12.

De las tablas anteriormente descritas (Tablas 4 y 13), se han obtenido relaciones que nos pueden llegar a informar sobre el consumo; en una relación costo total/prescripciones atendidas totales, nos muestra que por cada prescripción de trastuzumab se está generando un gasto de 7021,12 nuevos soles por paciente; en una relación devolución total/prescripciones atendidas totales, nos muestra que por cada prescripción de trastuzumab, la UMO genera una devolución de 1302,11 nuevos soles por paciente. Esto permite afirmar que la UMO es una generadora de indicadores de gestión que permiten un adecuado uso de estos medicamentos y el ejemplo más claro es que recuperan la inversión que genera la compra de trastuzumab.

En otra relación, entre el total de preparaciones quimioterápicas/total de ampollas atendidas, se obtuvo que por cada preparado se utilizan 0,9 ampollas de trastuzumab; esto llevado a miligramos se obtiene que por cada preparado se utiliza 396 mg de trastuzumab, generando el ahorro respectivo y hace a la UMO un eje del Departamento de Farmacia en rentabilidad para la Red Asistencial Rebagliati.

## **VI. CONCLUSIONES**

- ✓ Para el tratamiento de Cáncer de mama metastásico que expresa el gen HER2 existen 10 esquemas terapéuticos que incluyen trastuzumab en su tratamiento, sólo para el Servicio de Oncología Médica.
- ✓ De todos los pacientes que reciben trastuzumab, el 100% de ellos son mujeres, el 36% de ellas tienen un tiempo de tratamiento de 1 a 3 meses y el 48,3 % están en una edad de 41 a 50 años.
- ✓ De los 10 esquemas terapéuticos; el esquema 1 lo reciben 61,8% (trastuzumab monoterapia).
- ✓ El gasto real que generó el consumo de trastuzumab durante el periodo de estudio fue de 3 798 719,89 nuevos soles, y a la vez originó un ahorro de 704 442,00 lo que corresponde al 18,55%.
- ✓ La cantidad de formas farmacéuticas de trastuzumab utilizadas por la UMO fue de 577 que generaron 107 remanentes durante el periodo de estudio, lo que equivale al 18,55%.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- ✓ Realizar la atención farmacéutica a cada uno de los pacientes que reciben trastuzumab, explicándoles todas las ventajas, beneficios y poniendo énfasis en sus interacciones y los cuidados que deben tener antes, durante y después de los tratamientos.
- ✓ Realizar el mismo análisis con los otros anticuerpos monoclonales utilizados en la UMO.
- ✓ Fomentar la intervención del Químico Farmacéutico en todo el proceso de la quimioterapia y en cada nivel, desde el acondicionamiento del paciente hasta el final de su tratamiento, interactuando con los diferentes profesionales para brindarles una mejor calidad de vida.
- ✓ Implementar las recetas automatizadas para evitar errores de dosificación en los preparados quimioterápicos con trastuzumab en la UMO.
- ✓ Realizar investigaciones periódicas, prospectivas y retrospectivas, que puedan incluir indicadores no evaluados en el presente estudio.
- ✓ Elaborar un manual de Buenas Prácticas de Elaboración de Preparados Quimioterápicos en la UMO.
- ✓ Realizar estudios de costo/efectividad de trastuzumab y otros anticuerpos monoclonales en los diferentes servicios del HNERM.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim SJ *et al.* Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol. Cells* 2005; 20 (1):17-29.
2. Janeway CA *et al.* Inmunobiología. El sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ed. Masson. Madrid, 2000.
3. Brekke O, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2003; 2:52-62.
4. FDA: U.S. Food and drug administration. [En línea] Consulta mayo 2010. Disponible en <http://www.fda.gov/default.htm>.
5. Treish I, Schwartz R, Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 2063-76.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
7. Pastorino U, Sozzi G, Miozzo M *et al.* Genetic changes in lung cancer. *J Cell Biochem* 1993; 17F (suppl): 237-48
8. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A *et al.* Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034-8.
9. Press MF, Pike MC, Hung G *et al.* Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994; 54: 5675-82.
10. Albanell J, Bellmunt J, Molina R *et al.* Node-negative breast cancers with p53 (-)/HER2-neu (-) status may identify women with very good prognosis. *Anticancer Res* 1996; 16:1027-32.
11. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 1:17.

12. Weiner LM, Adams GP. New approaches to antibody therapy. *Oncogene* 2000;19: 6144-51.
13. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
14. Gennari R, Menard S, Fagnoni F *et al.* Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004;10: 5650-5.
15. Roche Inc. Herceptin insert. Carpinteria, CA: Dako Corp; 2009 Oct.
16. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2639-48.
17. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neuoverexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14:737-44.
18. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled Phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998; 17:98a (Abstract).
19. Osoba D, Robert N, Frankel C *et al.* Effect of Herceptin (trastuzumab) combined with first-line chemotherapy (chemo) on health-related quality of life (HRQL) in patients (PTS) with HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 50:320 (Abstract).
20. Hancock MC, Langton BC, Chan T *et al.* A monoclonal antibody against the c-erbB-2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res.* 1991; 51:4575-80.
21. Treish I, Schwartz R and Lindley C. Pharmacology and Therapeutic Use of Trastuzumab in Breast Cancer. *American Journal of Health-System*



Pharmacy. 200;57 (22). [en línea]. Consulta Setiembre 2010. Disponible en [http://www.medscape.com/viewarticle/406926\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/406926_7).

22. Carter P, Presta L, Gorman CM, *et al.* HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *PNAS* 1992; 89: 4285–89.
23. Roche 2001. Herceptin product monograph. Macclesfield, Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Ltd.
24. Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacology Therapy* 1994; 64: 127–54.
25. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L *et al.* Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 737–44.
26. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D *et al.* Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/ neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/ neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 2659-71.
27. Pegram M, Hsu S, Lewis G, Pietras R, Beryt M, Sliwkowski M *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999; 18: 2241–51.
28. Pegram MD, Lopez A, Konecny G, Slamon DJ. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Seminars in Oncology* 2000; 27: 21–5.
29. Kurian A, Newton R, Gaw A, Arai S, Ortiz R, Garber A. A Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Trastuzumab Regimens in Early HER2/ neu –Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 25 (6) (Febrero 20), 2007: 634-41. [En línea] Consultado Marzo 10, 2010. Disponible en <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/25/6/634>.

30. Garrison L, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Pérez E. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer*. 110 (3) (Junio 25); 2007: 489-98.
31. Carlson RW, Anderson BO, Bensinger W *et al*. Update: NCCN practice guidelines for the treatment of breast cancer. *Oncology*. 1999; 13(5):41-66.
32. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B *et al*. Overall survival (OS) advantage to simultaneous chemotherapy (CRx) plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin (H) in HER2-overexpressing (HER2+) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18:127a (Abstract).
33. Seidman AD, Hudis CA, Albanel J *et al*. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3353-61.
34. Perez EA, Irwin DH, Patel R *et al*. A large Phase II trial of paclitaxel administered as a weekly one hour infusion in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18:126a (Abstract).
35. Fornier M, Seidman AD, Esteva FJ *et al*. Weekly (W) Herceptin (H) + 1 hour Taxol (T): Phase II study in HER2 overexpressing (H2+) and non-overexpressing (H2-) metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18:126a (Abstract).
36. Lieberman G, Burchmore MJ, Ferhenbacher L *et al*. Health related quality of life (HRQL) of patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC) treated with Herceptin (trastuzumab) as a single agent. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18:417a (Abstract).
37. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B *et al*. Herceptin plus chemotherapy in the treatment of breast cancer. Paper presented at Ninth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, France; 1999 Feb 3.
38. Tokuda Y, Watanabe T, Omura Y *et al*. Dose escalation and pharmacokinetic study of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 1999; 81:1419-25.

- 39.** Perry CM, Wiseman LR. Trastuzumab. *BioDrugs*. 1999; 12(2):129-35.
- 40.** Singal PI, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998; 339: 900-5.
- 41.** Petit AM, Rak J, Hung M-C *et al*. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo. Angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*. 1997; 151:1523-30.
- 42.** Pegram M. Trastuzumab. *BioDrugs*. 1999; 12(2):136-8. Editorial.
- 43.** FDA, Trastuzumab Product Approval Information - Licensing Action 9/25/98. [En línea] Consultado Marzo 3, 2010. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm091360.pdf>.
- 44.** Hudis C, Seidman A, Paton V *et al*. Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptin (trastuzumab) clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 50(3):232 (Abstract).
- 45.** Roche PC, Ingle JN. Increased HER2 with U.S. Food and Drug Administration-approved antibody. *J Clin Oncol*. 1999; 17:434 (Letter).

## IX. ANEXOS

### 1. Receta recibida con el tratamiento de trastuzumab.

**EsSalud** **ESSALUD** DEPARTAMENTO DE FARMACIA  
HOSPITAL NACIONAL EDUARDO REBORELLA MONTES UNIDAD DE MEZCLAS ONCOLÓGICAS  
Oncología Médica

**A N°** **PREScripción DE CITOTÓXICOS**

NOMBRE DEL PACIENTE: Quiro Chale, J. L. FECHA: 7/8/2018  
N.S.S.: 7007175-106 DIAGNÓSTICO: C.A.M. SUP. CORPORAL: 67

MEDICACIÓN PRE QUIMOTERAPIA F. 12-032

MEDICAMENTO	UN	CANTIDAD	OBSERVACIONES (Precisar Dosis y día)
Clofenamato 10 mg	AM	01	
Dexametasona 4 mg	AM	23	
Oxantelololol 10 mg	AM		
Oxipropilol 10 mg	AM		
Mefenoxiparolol 10 mg	AM		
Oxanemolol 8 mg	AM	03	
Flutridol 50 mg	AM	01	
Clozolol Potasio 20%	AM	01	
Clozolol Sodio 20%	AM	01	
Sulfato de Magnesol 20%	AM		

QUIMOTERAPIA ESQUEMA: Cy2-AM2-H CICLO: 7

MEDICAMENTO	FARMACIA (*) (M.D.C.)	Fecha		SOLUCIONES (*) USADOR	OBSERVACIONES
		Día	Hora		
<u>Trastuzumab</u>		<u>1</u>	<u>15</u>		
<u>Docetaxel</u>		<u>4</u>	<u>0</u>		
<u>Cisplatino</u>		<u>14</u>	<u>17</u>		

☐ A ser Notado por Farmacia

RESPONSABLE DE PREPARACIÓN: DISPENSA FARMACÉUTICA  
UNIDAD DE MEZCLAS ONCOLÓGICAS

FIRMA Y SELLO DEL MÉDICO

## 2. Hoja de producción de la UMO

NUMERO	Apellido	Edad	Sexo	Clase	Clase	Clase	Clase	Clase	Clase
0000001	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000002	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000003	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000004	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000005	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000006	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000007	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000008	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000009	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00
0000010	JOSE ALONSO GONZALEZ	45.00	M	CLASE DE 1001	100.00	CL. 1001	100.00	CL. 1001	100.00

### 3. Hoja de devolución de la UMO

**EsSalud**  
MINISTERIO DE SALUD - GOBIERNO DEL PERÚ

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA**  
**DEVOLUCION DE MEDICAMENTOS**

Fecha: 01.07.11 N°:

DE: J.N.O.

A FARMACIA: CITOTOXICOS

F-12-025

N° Orden	Cantidad	Medicamento	UM	Cent. Recib.	F. Vcto.
1	02	TRASTUZUMAB 440 mg	A1	02	
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					

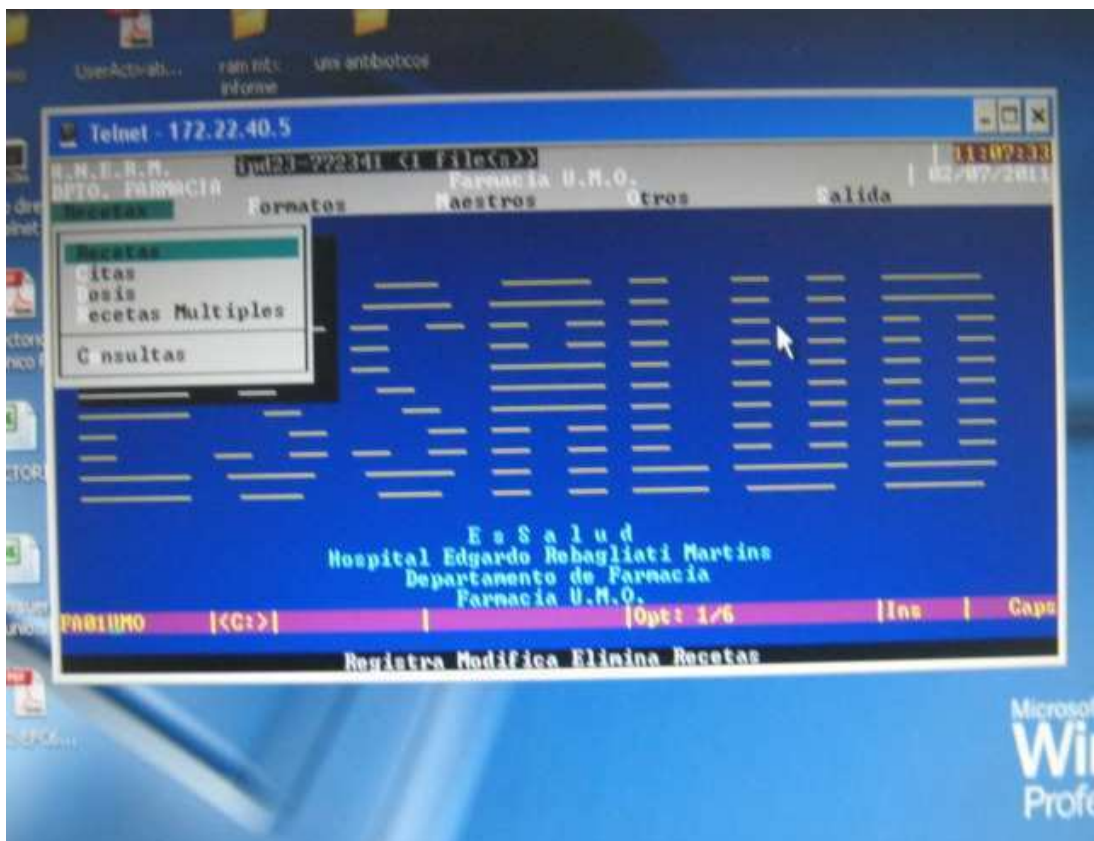
MOTIVO:  
PROCESO: ANITA JULIA HAYHE. (160 mg)  
ASINJA SUTIMAN. (500 mg)

OBSERVACION:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Devuelto por: [Firma] Visto por: [Firma] Recibido por: [Firma]



#### 4. Sistema de Gestión Hospitalaria.



## 5. Hoja de consumo de trastuzumab, obtenida del Sistema de Gestión Hospitalaria.

SISTEMA DE FARMACIA 06		H. N. EDGARDO REBAGLIATI	CONSUNO DE MEDICAMENTO POR PACIENTES		Página : 9
FARMACIA CITOTOXICOS			DEL : 01/01/2009 AL : 31/12/2009		Fecha : 21/02/201
					Hora : 09:50:2
					Programa: FARP124
MEDICAMENTO: 010350104-TRASTUZUMAB 440 MG			(AM )		
Autoconseguido	T.A. Apellidos y Nombres	Docum.	Fecha Desp	P.U. Cantid. Proc/Servicio	Médico de la Atención Monto(S/)
6609160RARP001	01 ROMAN ROBLES PATRICIA ASUNTA	1141109	14/11/2009	6584.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 16947 HURTADO DE MENDOZA 6584
6609160RARP001	01 ROMAN ROBLES PATRICIA ASUNTA	0566091	05/12/2009	6584.7	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 16947 HURTADO DE MENDOZA 6584
6609160RARP001	01 ROMAN ROBLES PATRICIA ASUNTA	2366091	23/12/2009	6584.7	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 16947 HURTADO DE MENDOZA 6584
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	0036405	11/02/2009	6579.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6579
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	9030551	03/03/2009	6580.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6579
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	0036710	25/03/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 17797 ESPINOZA MORI FRANK 6582
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	1935133	19/05/2009	6582.2	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 22165 FALCON LIZARASO SIL 6582
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	0036312	03/07/2009	6583.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 22165 FALCON LIZARASO SIL 6583
3809070RAEUN001	01 ROSAS ESCUDERO NELLY	0243612	24/07/2009	6584.1	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 22165 FALCON LIZARASO SIL 6584
4103170SCAD004	08 SANCHEZ ARROYO DE LOMPARTE CAR	1137301	11/08/2009	6584.3	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 12118 FLORES MORALES DAVI 13168
4103170SCAD004	08 SANCHEZ ARROYO DE LOMPARTE CAR	0937140	09/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6584
4103170SCAD004	08 SANCHEZ ARROYO DE LOMPARTE CAR	2936267	29/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6584
4103170SCAD004	08 SANCHEZ ARROYO DE LOMPARTE CAR	1541031	15/12/2009	6584.7	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	0034607	06/04/2009	6582.0	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 42195 CORRALES SEQUEIROS 13164
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	1403523	14/05/2009	6582.2	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 42195 CORRALES SEQUEIROS 13164
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	2635614	26/06/2009	6583.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6583
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	0380260	18/07/2009	6584.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6584
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	2037322	20/08/2009	6584.3	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6584
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	0738790	07/11/2009	6584.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6584
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	038 790	28/11/2009	6584.7	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6584
5402140SCFNM008	08 SANCHEZ FERNANDEZ MARIA DEL CA	2237382	22/12/2009	6584.7	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	0237179	02/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	1137180	11/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	2562093	25/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	607 009	10/10/2009	6584.5	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	5161009	16/10/2009	6584.5	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	0299300	02/11/2009	6584.6	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 13169
6209300STFAS002	23 SANTANA FAJARDO SOLEDAD CECILI	2362093	23/11/2009	6584.6	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 13169
5104030STTRJ000	01 SANTOS TORRES JENI MARIA	0037469	08/01/2009	6576.3	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 16947 HURTADO DE MENDOZA 6576
5104030STTRJ000	01 SANTOS TORRES JENI MARIA	0035790	06/02/2009	6579.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 16947 HURTADO DE MENDOZA 6578
5104030STTRJ000	01 SANTOS TORRES JENI MARIA	9030789	03/03/2009	6580.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6579
5104030STTRJ000	01 SANTOS TORRES JENI MARIA	9030685	24/03/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6582
5104030STTRJ000	01 SANTOS TORRES JENI MARIA	0032269	14/04/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 36197 SALAS ROJAS RENZO M 6582
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	0364581	31/01/2009	6579.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6578
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	0032207	23/02/2009	6580.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6579
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	9030678	20/03/2009	6581.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6581
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	0034645	17/04/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6582
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	0364651	12/05/2009	6582.2	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6582
7005270SAFIR001	01 SEBASTIAN FELIPA ROXANA YSOLIN	0135175	04/06/2009	6583.5	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6583
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	2534865	25/06/2009	6583.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6583
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	0934865	09/07/2009	6584.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	6034827	06/08/2009	6584.3	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 31281 BELTRAN GARATE BRAD 6584
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	2938400	29/09/2009	6584.4	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 12118 FLORES MORALES DAVI 6584
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	2838673	28/10/2009	6584.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6584
6005050SAHAC000	01 SOLAR HIDALGO CARMELA	2360085	23/11/2009	6584.6	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 12118 FLORES MORALES DAVI 6584
4907240SEGVC004	01 SOTELO GALVEZ CRISTINA ESTHER	8030675	24/03/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 15949 FERREL RAMIREZ GABR 6582
6401310SLAAZ005	01 SPELUCIN ALIAGA DE OTINIANO ZO	0327143	05/01/2009	6576.3	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 27114 VERA VALDIVIA LUIS 6576
6401310SLAAZ005	01 SPELUCIN ALIAGA DE OTINIANO ZO	9032431	28/03/2009	6582.0	1 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 30312 SALINAS ALVA EDGARDO 6582
6401310SLAAZ005	01 SPELUCIN ALIAGA DE OTINIANO ZO	0035929	17/04/2009	6582.0	2 CON-AG1-91 ONCOLOGIA 27114 VERA VALDIVIA LUIS 13164